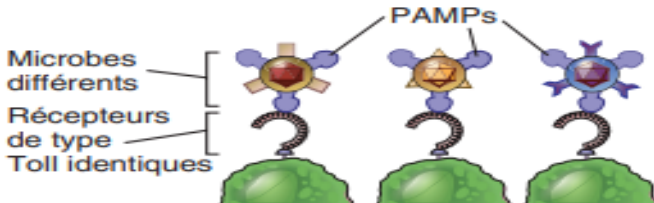
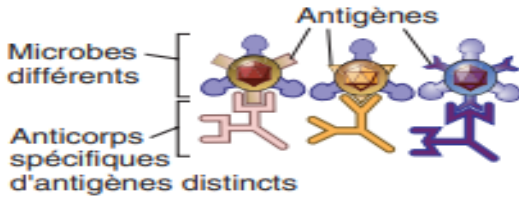
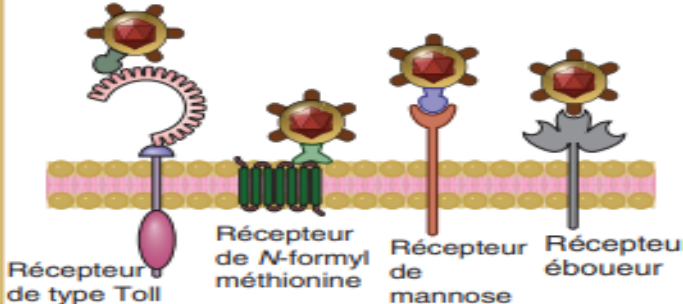
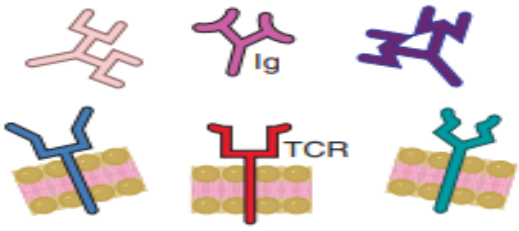


**L'immunité innée:**

# Plan

1. INTRODUCTION
2. FACTEURS PHYSIQUES ET CHIMIQUES
3. FACTEURS HUMORAUX
4. FACTEURS CELLULAIRES
5. RECEPTEURS DE RECONNAISSANCE NON SPECIFIQUE DES ANTIGENES  
MICROBIENS (Récepteurs de Reconnaissance Innée)

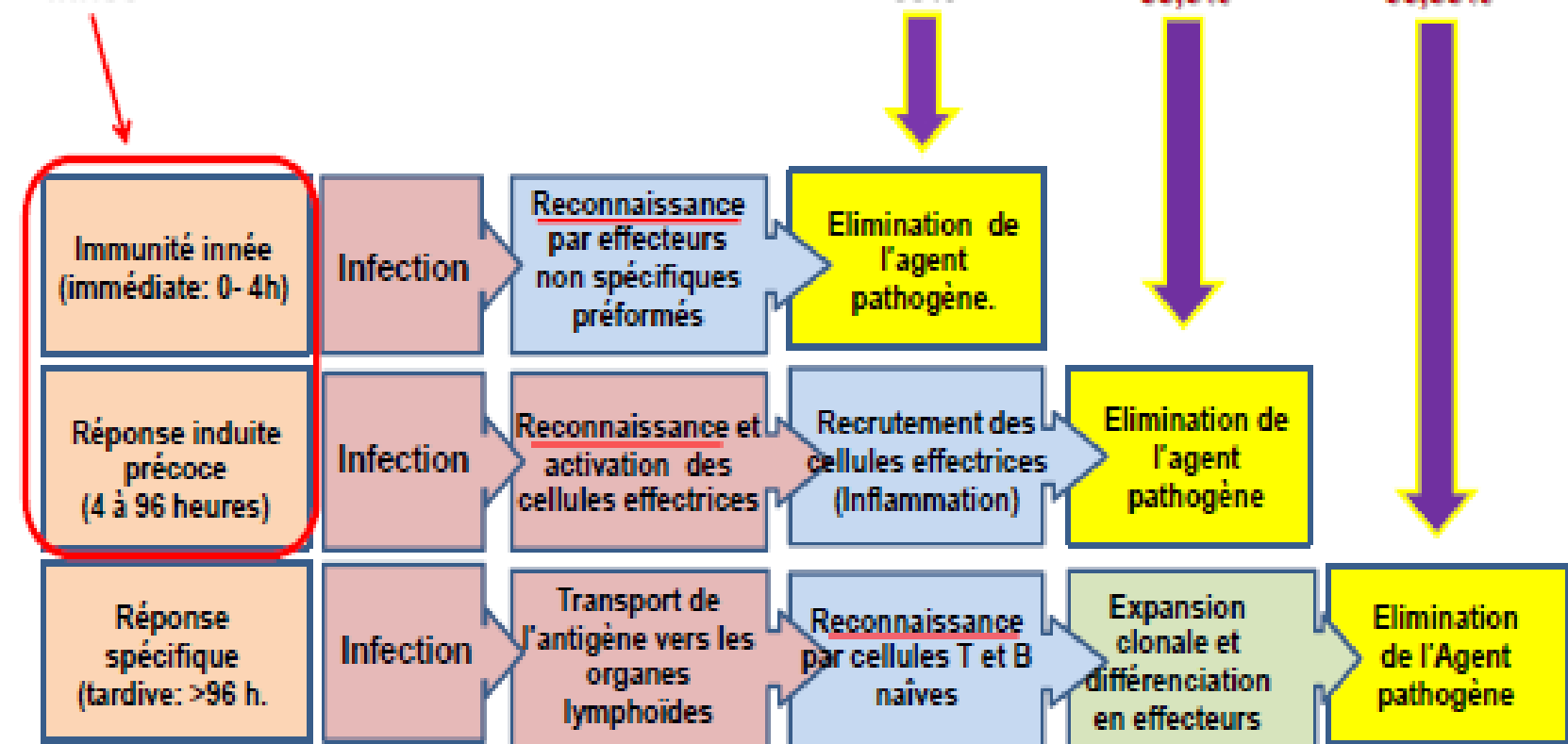
# 1.1. CARACTÈRES GÉNÉRAUX

| Caractéristique                            | Immunité innée                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Immunité adaptative                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Spécificité                                | <p>Pour des structures partagées par des classes de microbes (« motifs moléculaires associés aux pathogènes »)</p>  <p>Microbes différents<br/>Récepteurs de type Toll identiques</p>                                 | <p>Pour des détails de structure moléculaire microbienne (antigènes) ; peut reconnaître des antigènes non microbiens</p>  <p>Microbes différents<br/>Anticorps spécifiques d'antigènes distincts</p> |
| Nombre de molécules microbiennes reconnues | Environ 1 000 motifs moléculaires (estimation)                                                                                                                                                                                                                                                          | > 10 <sup>7</sup> antigènes                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Récepteurs                                 | <p>Codés dans la lignée germinale ; diversité limitée (récepteurs de reconnaissance de motifs)</p>  <p>Récepteur de type Toll<br/>Récepteur de N-formyl méthionine<br/>Récepteur de mannose<br/>Récepteur éboueur</p> | <p>Codés par des gènes formés par recombinaison somatique de segments géniques ; grande diversité</p>  <p>Ig<br/>TCR</p>                                                                             |
| Nombre et types de récepteurs              | < 100 types différents de récepteurs invariants                                                                                                                                                                                                                                                         | Seulement 2 types de récepteurs (Ig et TCR) avec, pour chacun, des millions de variations                                                                                                                                                                                               |
| Distribution des récepteurs                | Non clonale : récepteurs identiques sur toutes les cellules de la même lignée                                                                                                                                                                                                                           | Clonale : des clones de lymphocytes présentant des spécificités distinctes expriment des récepteurs différents                                                                                                                                                                          |
| Gènes codant des récepteurs                | Codés dans la lignée germinale dans toutes les cellules                                                                                                                                                                                                                                                 | Formés par recombinaison somatique de segments géniques seulement dans les cellules B et T                                                                                                                                                                                              |
| Distinction du soi et du non-soi           | Oui. Les cellules de l'hôte ne sont pas reconnues ou peuvent exprimer des molécules qui empêchent les réactions immunitaires innées                                                                                                                                                                     | Oui. Fondée sur une élimination ou l'inactivation des lymphocytes autoréactifs ; elle peut être imparfaite (d'où la possibilité d'auto-immunité)                                                                                                                                        |

## La réponse immune à une première infection se déroule en trois phases

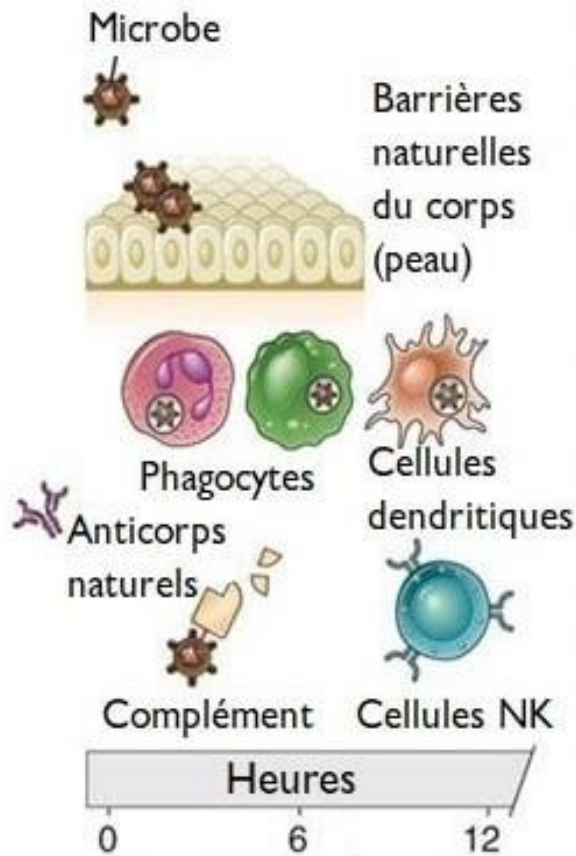
### Elimination des germes entrant dans l'organisme

Immunité innée



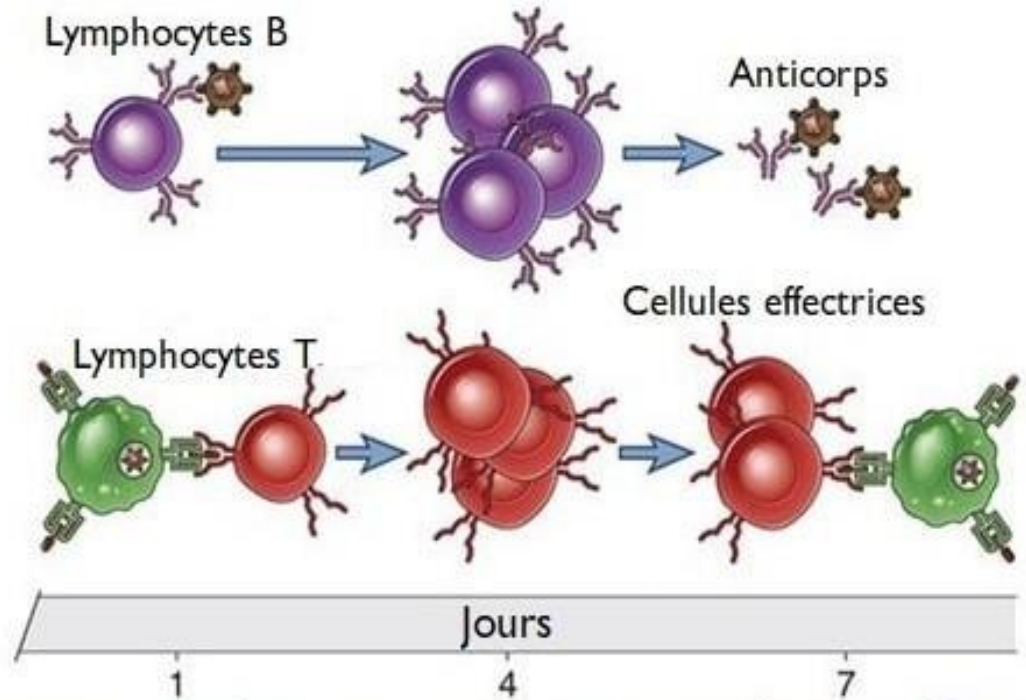
**L'immunité innée contrôle la quasi-totalité des infections**

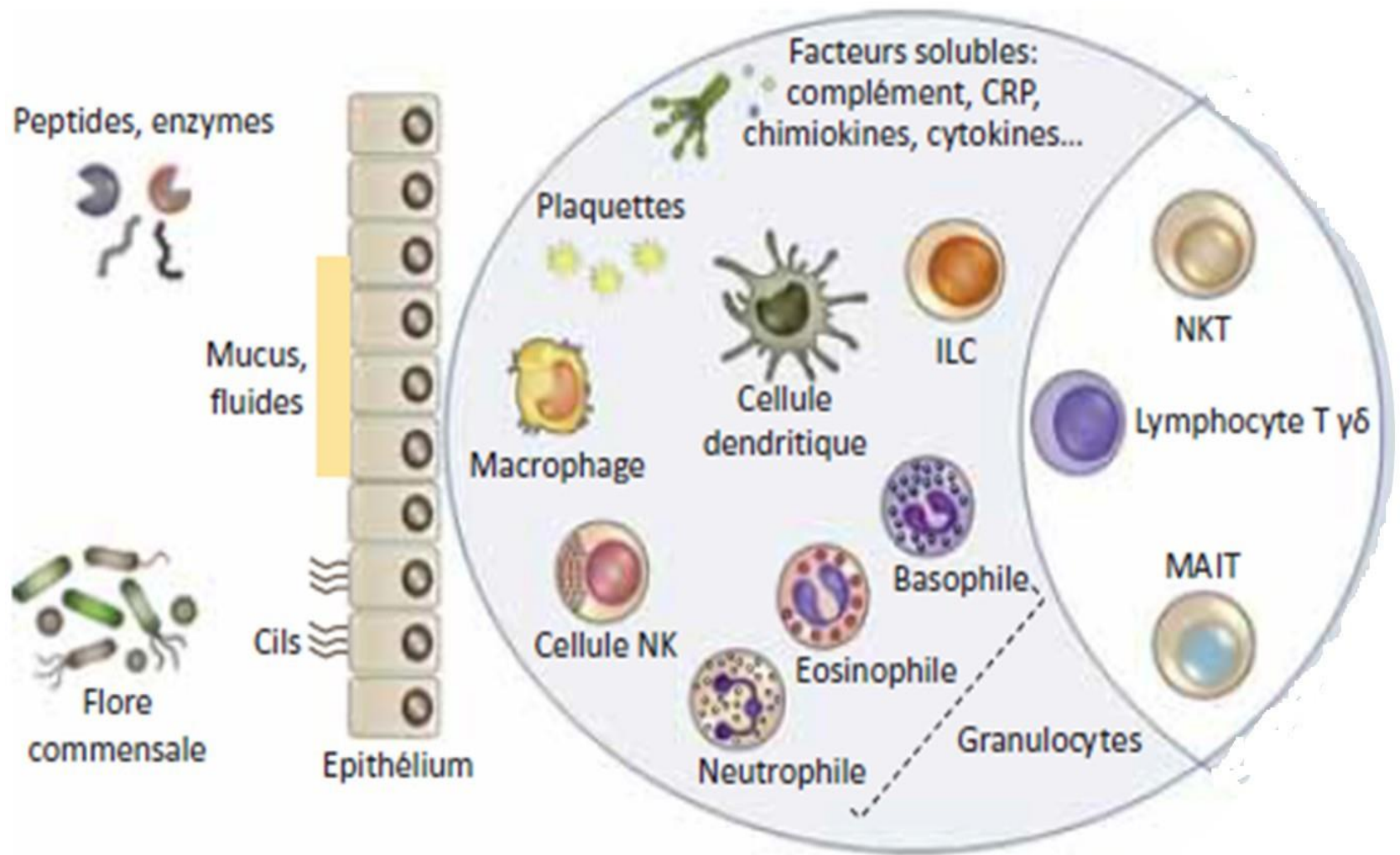
# Immunité innée



Temps après l'infection

# Immunité adaptative





**Principaux effecteurs de l'immunité innée**



# Mécanismes effecteurs de l'immunité innée (1)

| Site                       | acteur                        | fonction                                                                                   |
|----------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Peau                       | Cellules<br>Sueur             | Desquamation<br>lavage, acides gras                                                        |
| Tractus digestif           | Cellules épithéliales         | Péristaltisme, pH<br>ac. biliaires, ac. gras                                               |
| Poumon                     | Cils bronchiques              | Ascenseur mucus<br>surfactants                                                             |
| Nasopharynx<br>Yeux        | Mucus, salive, larmes         | Lavage, lysozyme                                                                           |
| Sang<br>Organes lymphoïdes | Phagocytes,<br>K, NK &<br>LAK | Phagocytose & lyse intra-<br>cellulaire<br>Cytolyse directe et dépendante<br>des anticorps |

# Mécanismes effecteurs de l'immunité innée (2)

| Site                             | acteur                        | fonction                                                      |
|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Sérum<br>et autres<br>sécrétions | lactoferrine                  | chélation                                                     |
|                                  | transferrine                  | ion                                                           |
|                                  | interferons,<br>TNF- $\alpha$ | protéines antivirales<br>activation phagocytose               |
|                                  | lysozyme                      | hydrolyse peptidoglycane                                      |
|                                  | fibronectine<br>complément    | opsonisation,<br>phagocytose<br>augmentation,<br>inflammation |



## 1. BARRIERES ANATOMIQUES : LA BARRIERE CUTANEO-MUQUEUSE:

### ROLE MECANIQUE

**PEAU** : revêtement kératinique de l'épiderme

Texture

Desquamation

n Flore

commensale

**MUQUEUSES** : plus facilement franchies.

Buccale, nasale et bronchique: film

protecteur de mucus Conjonctives : lavage

par sécrétions lacrymales Digestive

Urétrale : rôle mécanique de l'urine (lavage)

### ROLE CHIMIQUE

**A LA SURFACE DE LA PEAU**

Sécrétion des glandes sudoripares : ac. lactique

$3 < \text{pH} < 5$

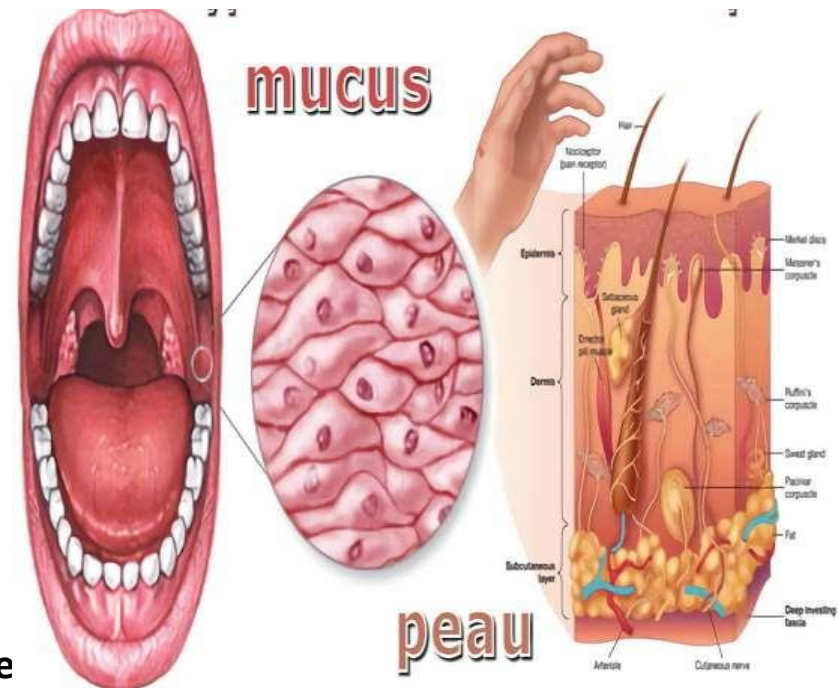
Sécrétions sébacées : ac. gras saturés et insaturés

**A LA SURFACE DES MUQUEUSES**

Lysozyme (Flemming 1922) bactéries Gram+

Ac. Neuraminique : mucopolysaccharide (récepteur pour myxovirus)

pH acide : estomac ( $2 < \text{pH} < 3$ ); vagin ( $4 < \text{pH} < 4,5$ ); urètre



## 2 - FACTEURS DE RESISTANCE PROPRES AUX TISSUS

### ➤ *POTENTIEL D'OXYDO-REDUCTION DES TISSUS*

- ❖ EXEMPLE 1 : Tension d'O<sub>2</sub> et infection tuberculeuse
- ❖ EXEMPLE 2 : Tension d'O<sub>2</sub> et infection tétanique (bactérie anaérobie)

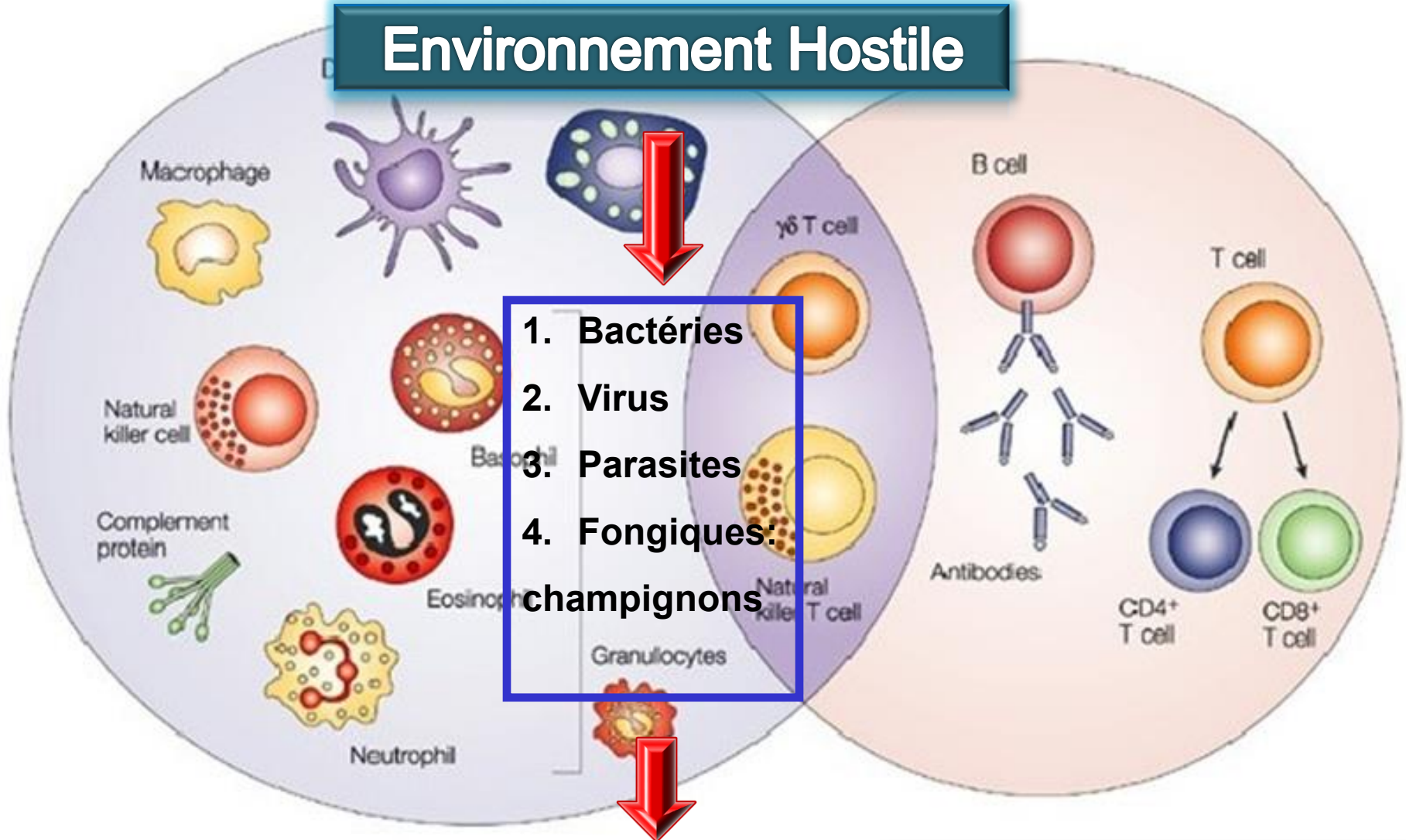
### ➤ *SUBSTANCES ANTI-INFECTIEUSES DES TISSUS*

- ❖ Lysozyme: dégrade le peptidoglycane bactérien (BG+)
- ❖ Lactoferrine: protéine chélatrice du fer indispensable à la croissance bactérienne
- ❖ sels biliaires : détergents
- ❖ Ac. Neuraminique (analogue à un mucopolysaccharide à la surface des cellules)
- ❖ Polypeptides basiques : protamine, histones
- ❖ Spermine
- ❖ Interférons : IFN $\alpha$  (leucocytes), IFN $\beta$  (autres cellules), IFN $\gamma$  (NK lymphocytes T)

### ➤ Flore saprophyte: peau, intestin (compétition),

## 1.2. ACTEURS CELLULAIRES

### Environnement Hostile

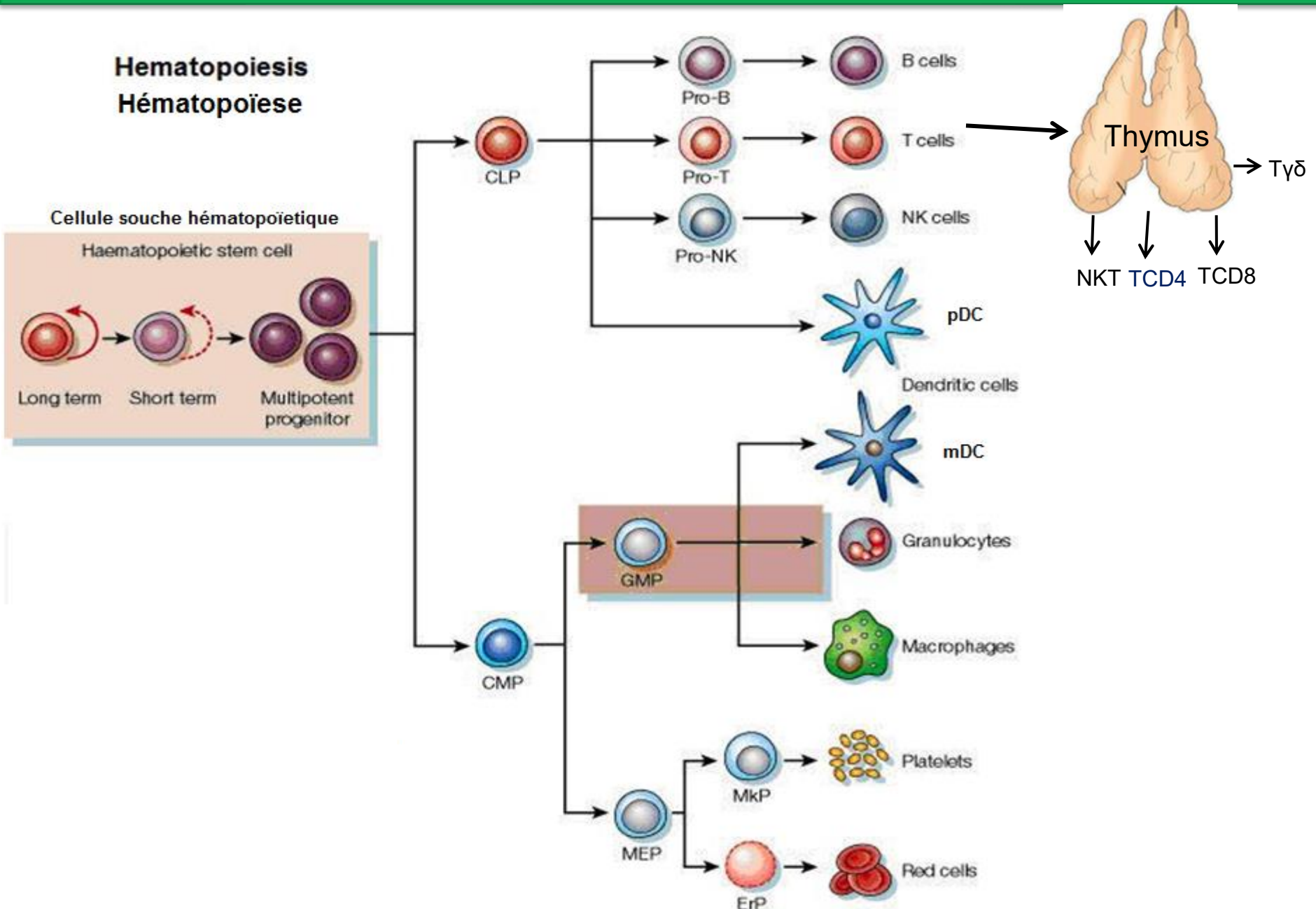


**Immunité innée**  
(Réponse rapide)

**INFECTION**

**Immunité adaptative**  
(Réponse lente)

## 1.2. ACTEURS CELLULAIRES



# Les cellules phagocytaires

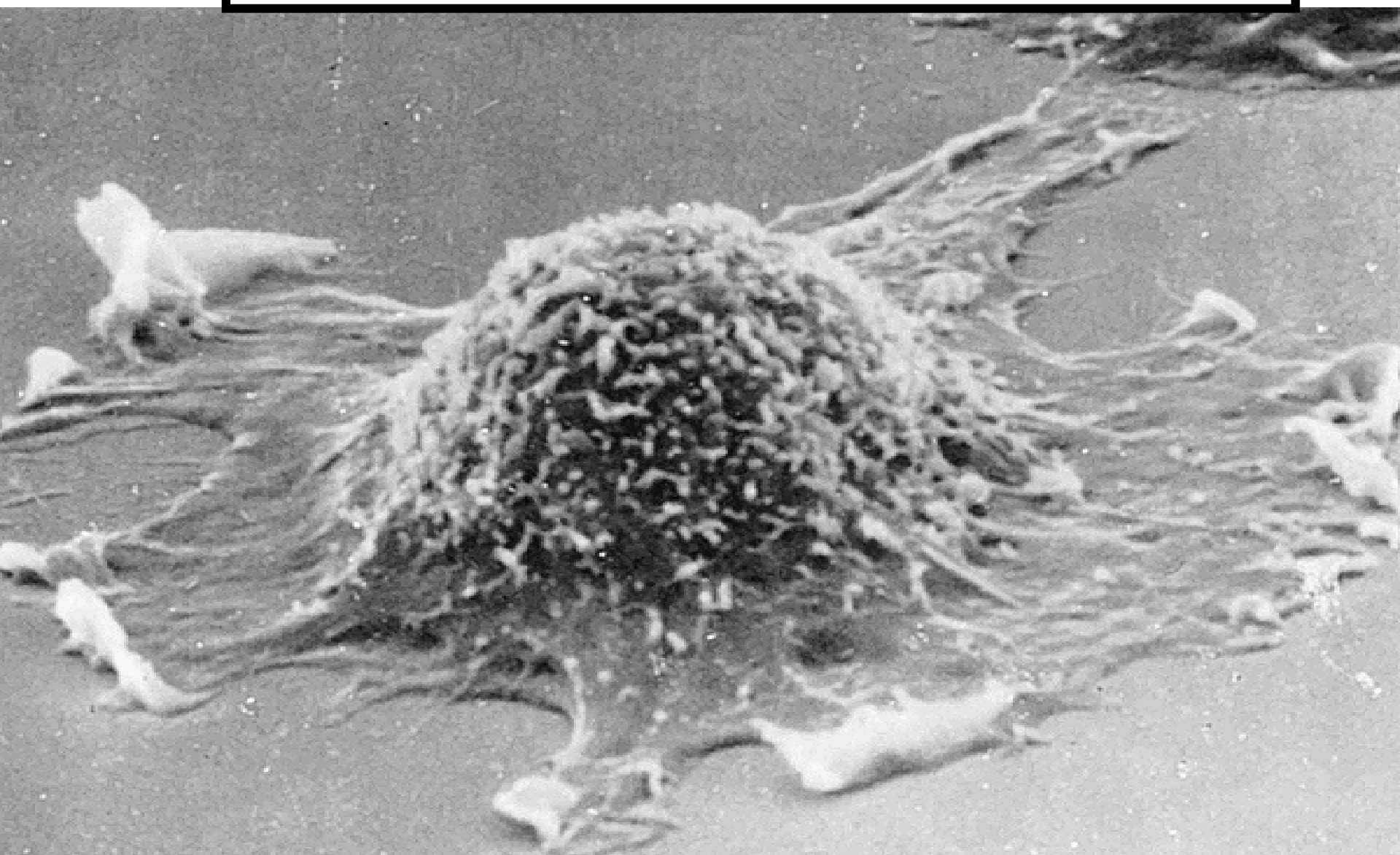
## Introduction

Les **cellules phagocytaires** ou les **phagocytes** sont les cellules capables d'endocyter des bactéries et des cellules mortes.

Les cellules phagocytaires = les éboueurs de l'organisme.

Parmi ces cellules, on compte les macrophages, les cellules dendritiques et les polynucléaires.

# Les macrophages



# Définition

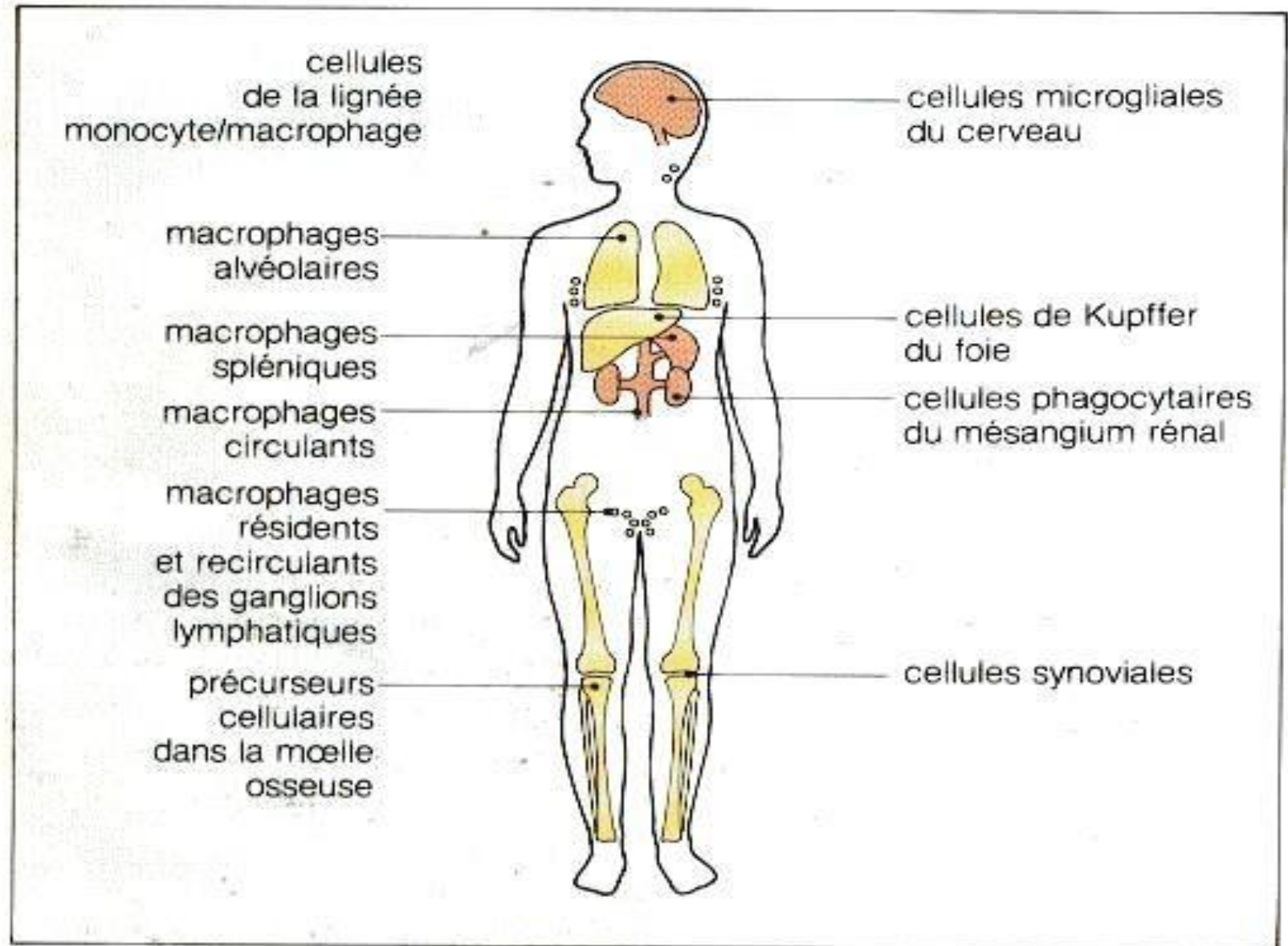
- Leur principale fonction, comme l'avait déjà démontré Elie METCHNIKOFF (1882) est la **phagocytose** d'agents infectieux, mais aussi de déchets autologues.
- Comme les autres cellules de l'immunité naturelle, certaines de ses fonctions établissent un pont avec la réponse adaptative.



# Origine

- Les macrophages dérivent des monocytes sanguins
- Constituent la forme tissulaire des monocytes
- 8 % des leucocytes sanguins
- $\frac{1}{2}$  vie 12- 100 heures

## Les cellules phagocytaires du système réticulo-histiocytaire



# Marqueurs de surface

- Récepteurs pour les micro-organismes (Toll like receptor)
- CD14
- Récepteurs pour les cytokines
- Récepteurs pour le Fc des IgG (FcγRI,II, III)
- Récepteurs pour C3b, C4b (CR1)
- Molécules d'adhésion : LFA-1, ICAM-1.
- Molécules du CMH classe **I et II**.

# RECONNAISSANCE DES PATHOGENES

## Notion de PRR et PAMPs

### Les différentes familles de PRR

(patterns recognition receptor = récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires ).

- Toll like receptors (TLR)
- Nod-like receptors (NLR)
- RIG-I-like receptors (RLR)
- C-type lectin receptors (CLR)

Ces récepteurs sont exprimés sur les cellules phagocytaires, les cellules dendritiques, les cellules endothéliales et épithéliales.

**Ils reconnaissent des Ag microbiens : PAMPS** (Pathogen-associated Molecular Patterns = motifs moléculaires associés aux pathogènes) = Ag microbiens

## 2011 prix Nobel de médecine et physiologie

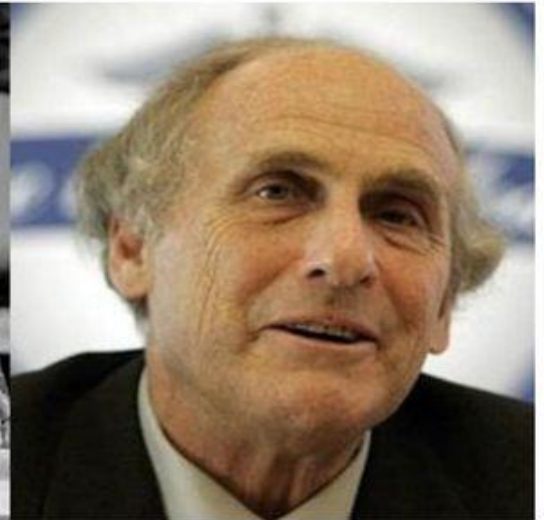
médaille d'or  
2011 du CNRS



**Jules Hoffmann**  
(CNRS / Université de  
Strasbourg)



**Bruce Beutler (USA)**



**Ralph Steinman (Canada)**

travaux sur l'activation du système  
immunitaire inné

découverte des cellules  
dendritiques et de leur rôle  
dans l'immunité adaptative

Timeline | Published: 17 May 2013

# The history of Toll-like receptors – redefining innate immunity

[Luke A. J. O'Neill](#) , [Douglas Golenbock](#)  & [Andrew G. Bowie](#)

*Nature Reviews Immunology* **13**, 453–460 (2013) | [Cite this article](#)

**61k** Accesses | **1169** Citations | **49** Altmetric | [Metrics](#)

## Abstract

---

The discovery of Toll-like receptors (TLRs) was an important event for immunology research and was recognized as such with the awarding of the 2011 Nobel Prize in Physiology or Medicine to Jules Hoffmann and Bruce Beutler, who, together with Ralph Steinman, the third

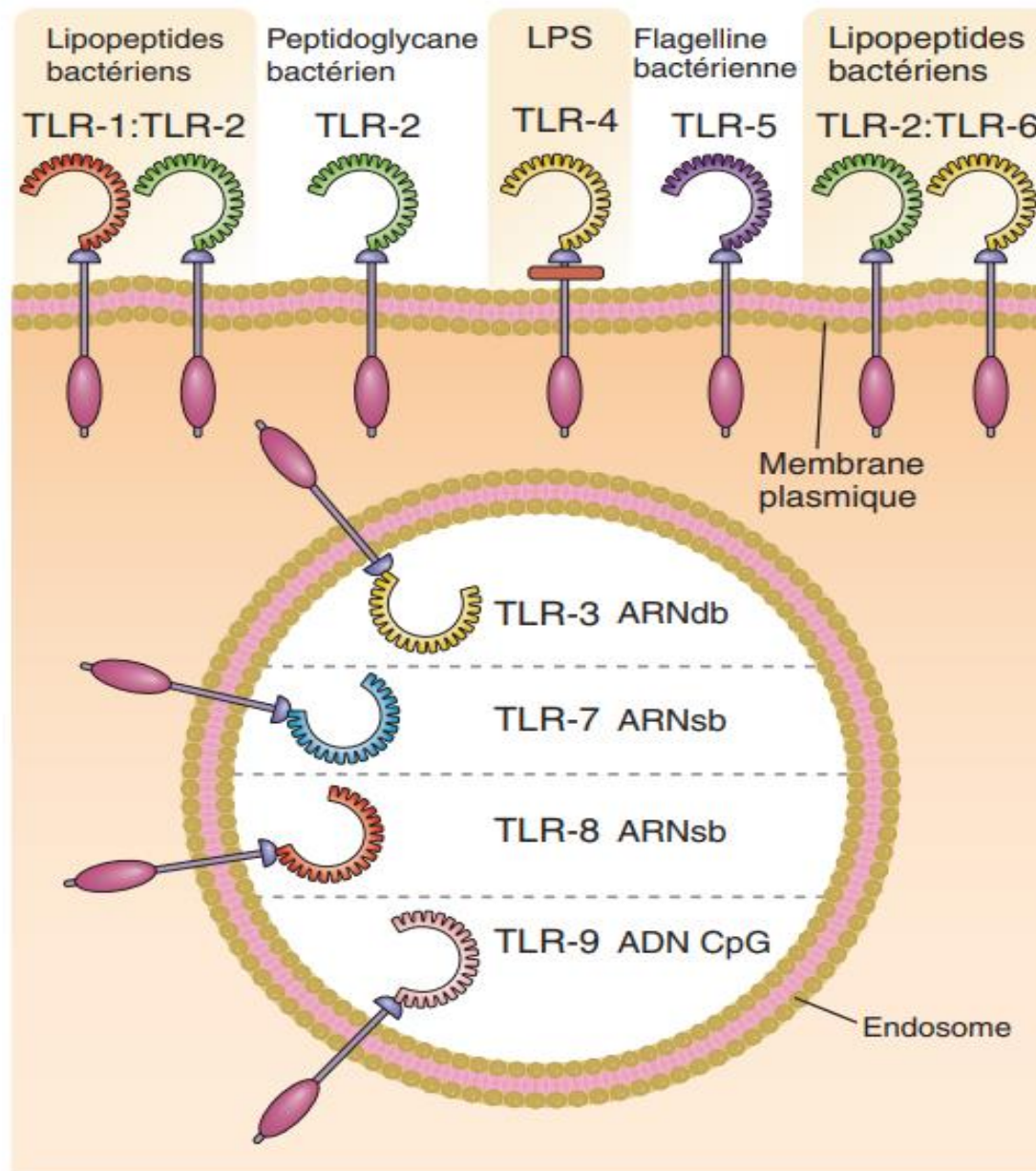
# Les Toll like Receptor (TLR)

Identification chez la mouche drosophile, jouent un rôle dans la différenciation dorso-ventrale durant l'embryogenèse.

Protection de la mouche contre les infections.

Les TLR sont des glycoprotéines transmembranaires caractérisées par un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine cytoplasmique transducteur du signal.

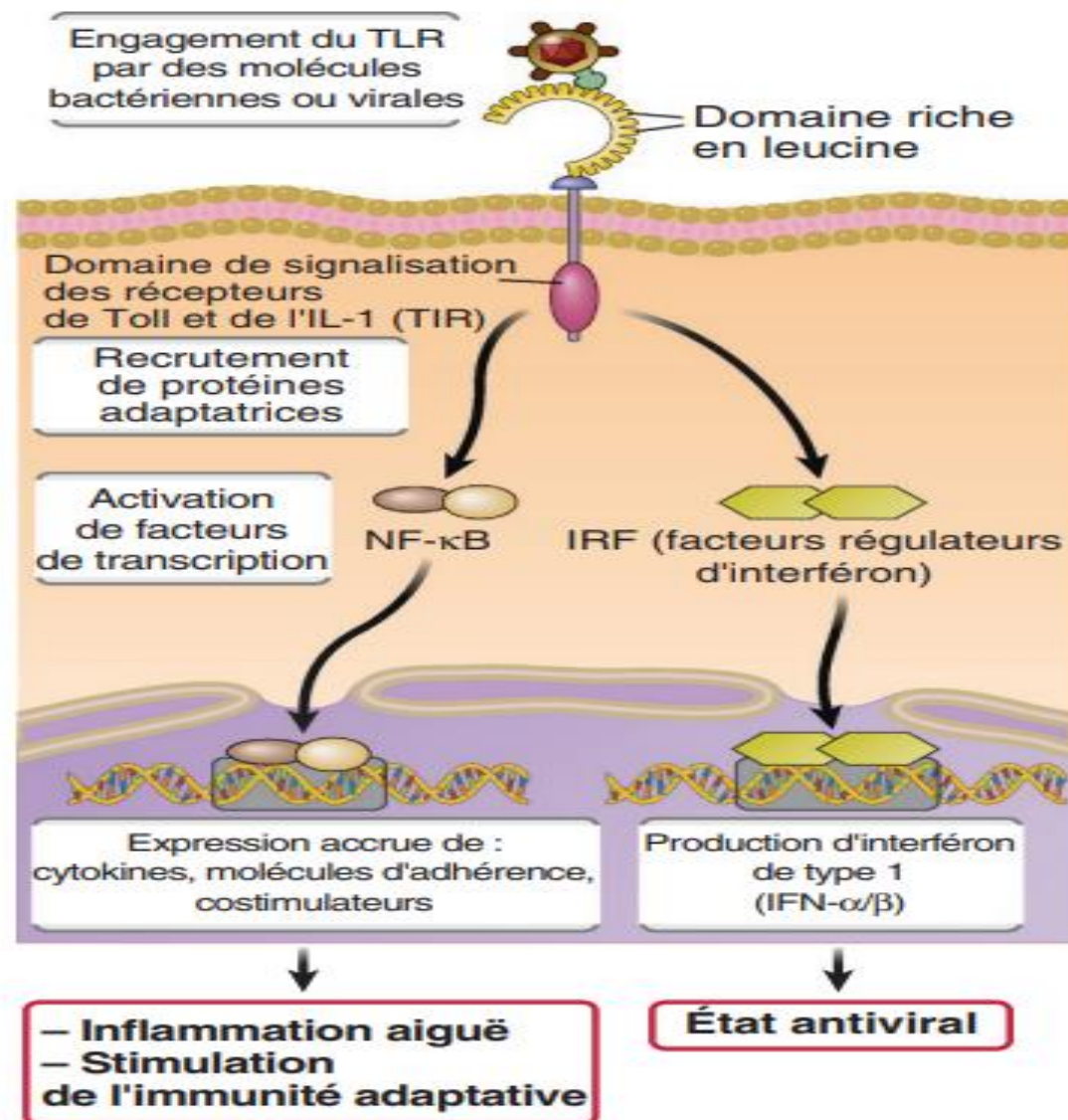




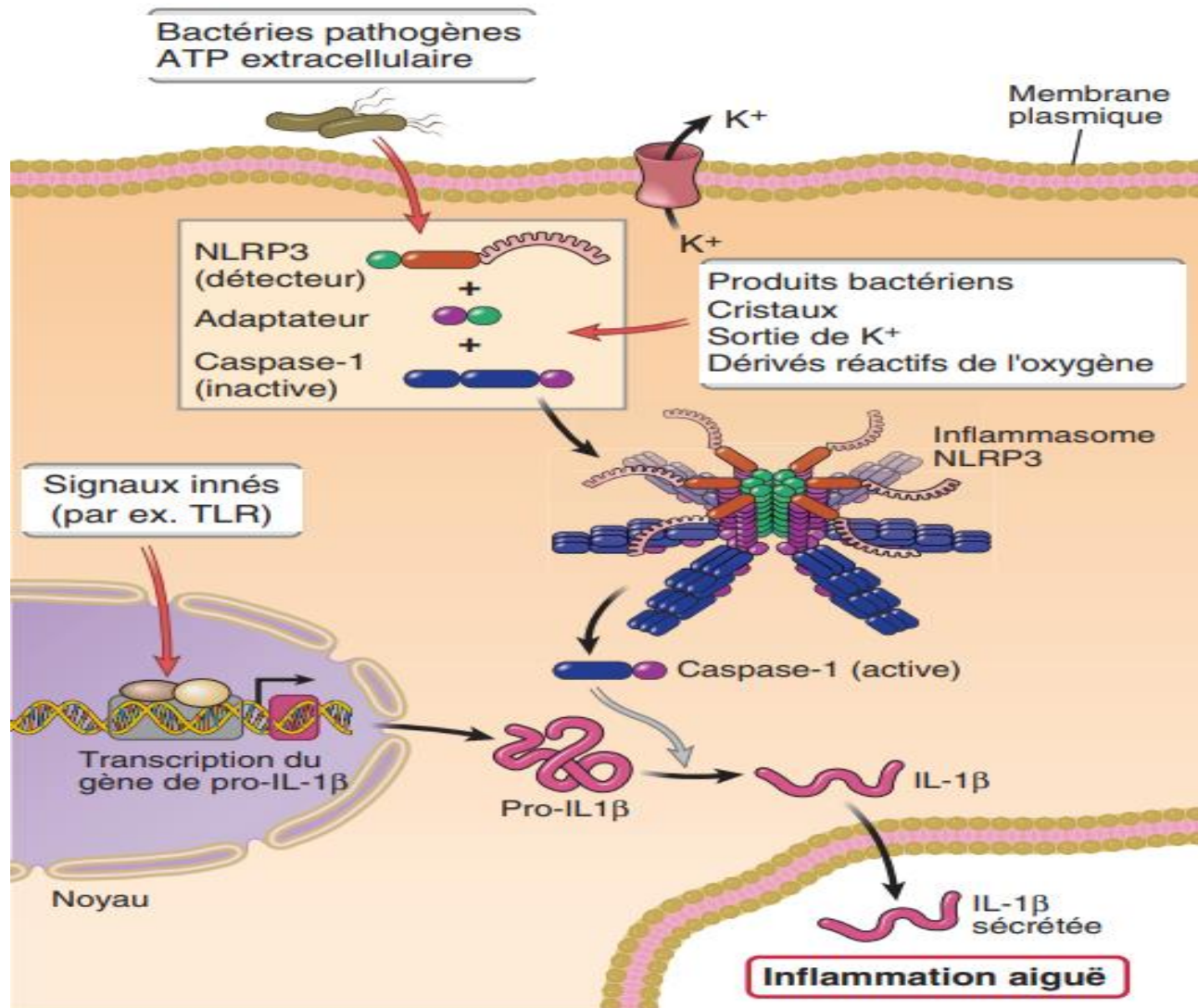
**Fig. 2.3. Spécificités des récepteurs de type Toll.** Différents TLR reconnaissent de nombreux produits microbiens de structure différente. Les TLR de membrane plasmique sont spécifiques de composants de la paroi bactérienne, et les TLR endosomiaux reconnaissent des acides nucléiques. Tous les TLR contiennent un domaine de liaison composé de motifs riches en leucine et d'un domaine de signalisation cytoplasmique, le domaine TIR (*Toll-like interleukin-1 récepteur*). Db : double brin; LPS : lipopolysaccharide; sb : simple brin.

### III-c. Les voies de signalisation des TLR

La reconnaissance des PAMP par les PRR aboutit à la transcription de différents gènes des médiateurs inflammatoires (cytokines et chimiokines pro inflammatoires, interférons de type 1, protéines antimicrobiennes) nécessaires à la défense de l'hôte mais aussi au développement d'une immunité adaptative spécifique.



**Fig. 2.4. Signalisation des récepteurs de type Toll (TLR).** Les TLR activent des mécanismes de signalisation semblables, qui impliquent des protéines adaptatrices et conduisent à l'activation de facteurs de transcription. Ceux-ci stimulent la production de protéines responsables de l'inflammation et des défenses antivirales. NF- $\kappa$ B : *nuclear factor  $\kappa$ B*.



**L'inflammasome.** L'activation de l'inflammasome NLRP3 aboutit à la transformation de la pro-interleukine-1 $\beta$  (pro-IL-1 $\beta$ ) en IL-1 active

# Molécules produites

- enzymes protéolytiques : collagénase, élastase, protéases...
- facteurs chimiotactiques
- métabolites de l'acide arachidonique
- radicaux oxygénés (anion superoxyde  $O_2^-$ , peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ , radical hydroxyl  $OH^\cdot$ , oxyde nitrique NO)
- composants du complément
- facteurs de croissance (GM-CSF, G-CSF))
- facteurs de coagulation
- cytokines (IL-1, IL-6, TNF)



# 7-Fonction

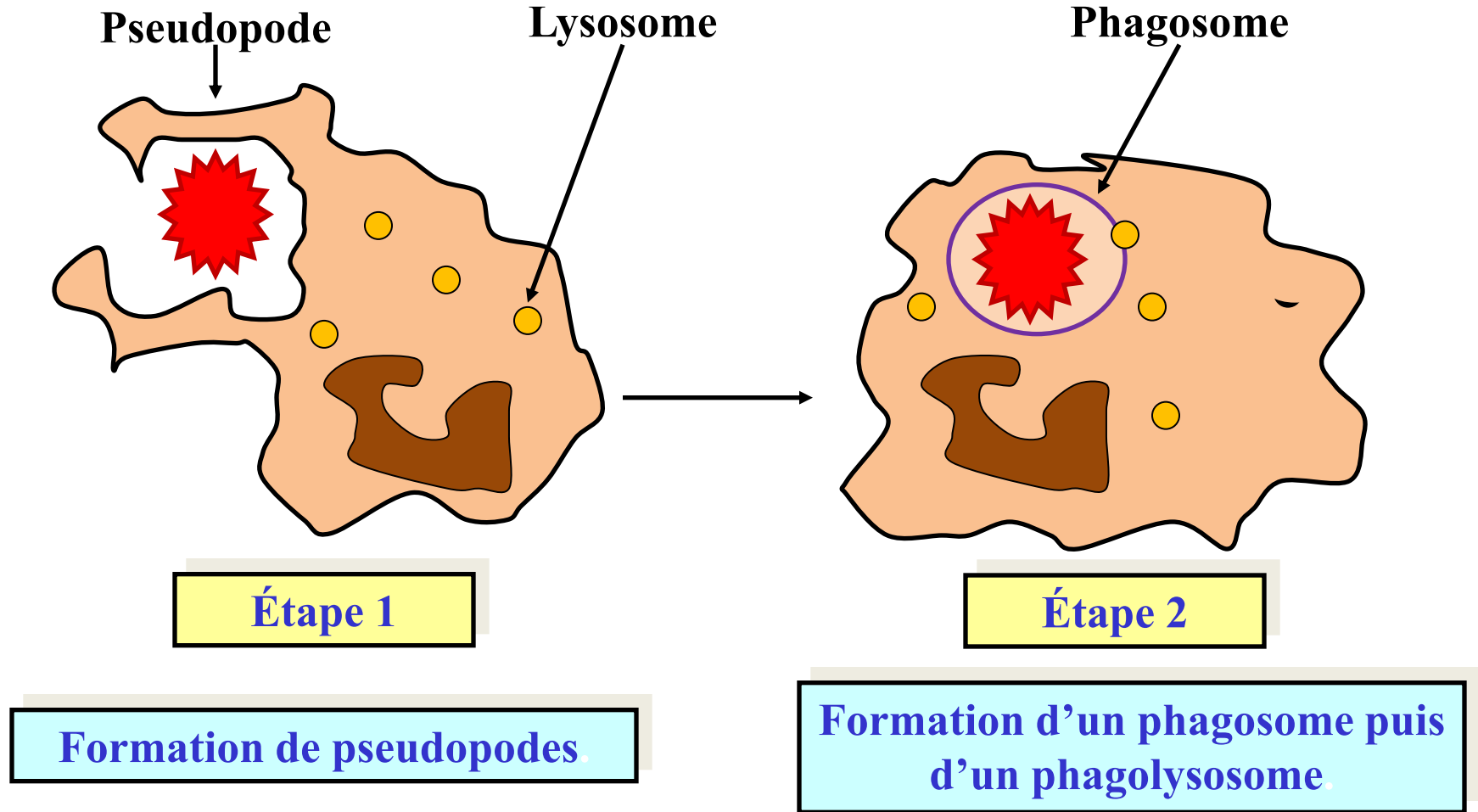
**A- Phagocytose**

**B- Présentation de l'antigène**

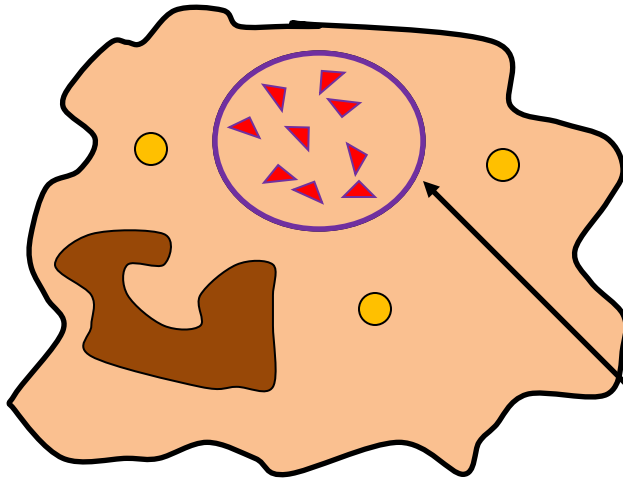
**C- Cytotoxicité Cellulaire Complément Dépendante  
(CDCC)**

**D- Cytotoxicité Cellulaire Anticorps Dépendante  
(ADCC)**

# A- Phagocytose

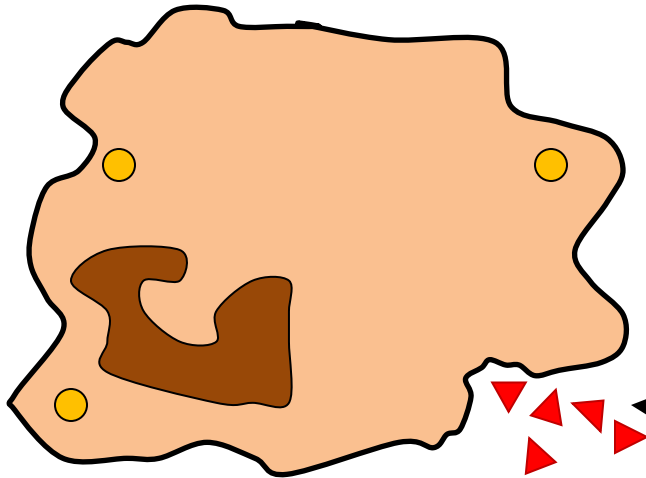






### Étape 3

Le microorganisme est détruit par les enzymes hydrolytiques apportées par les lysosomes.

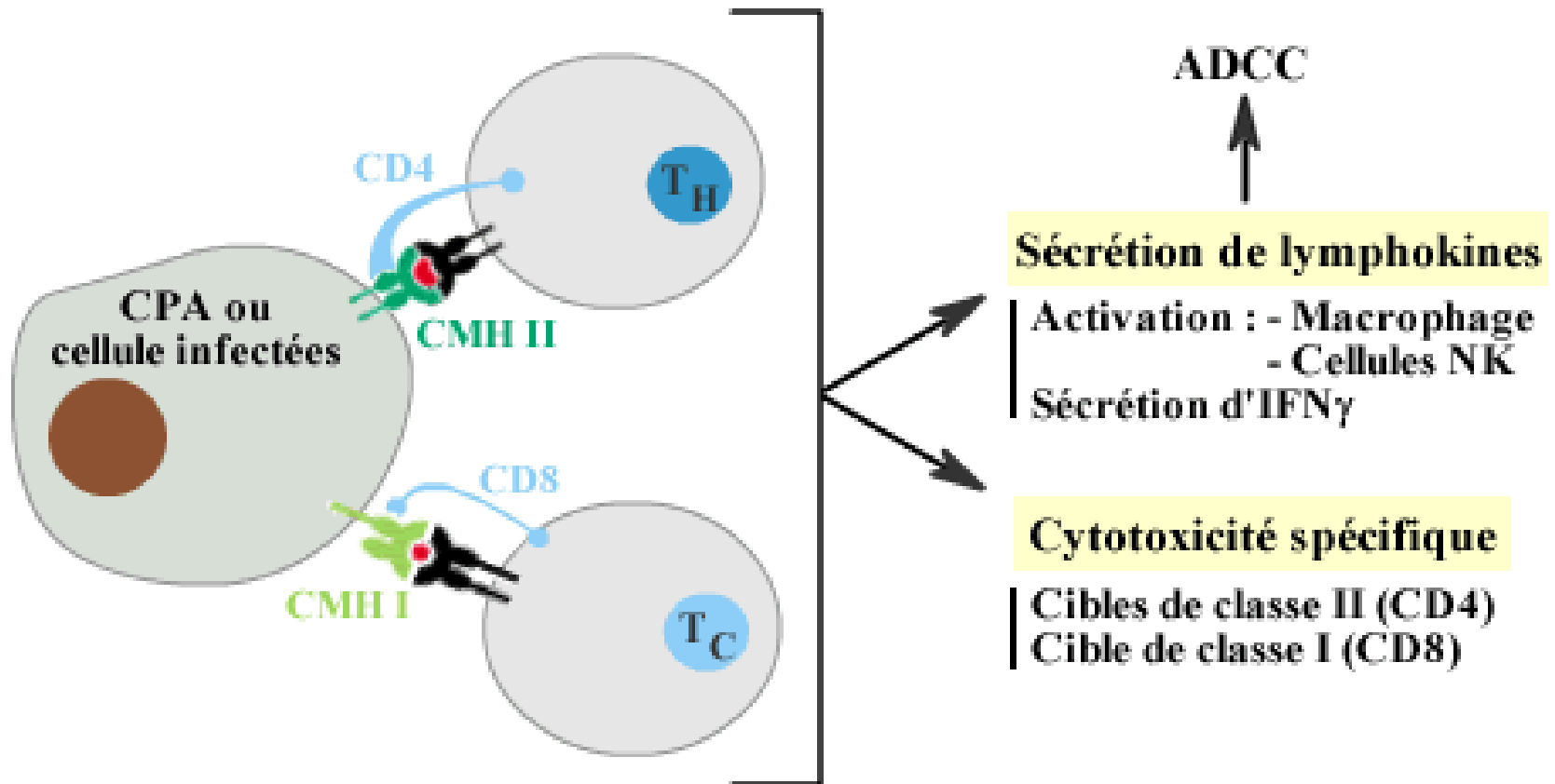


### Étape 4

Les débris cellulaires sont libérés par exocytose.

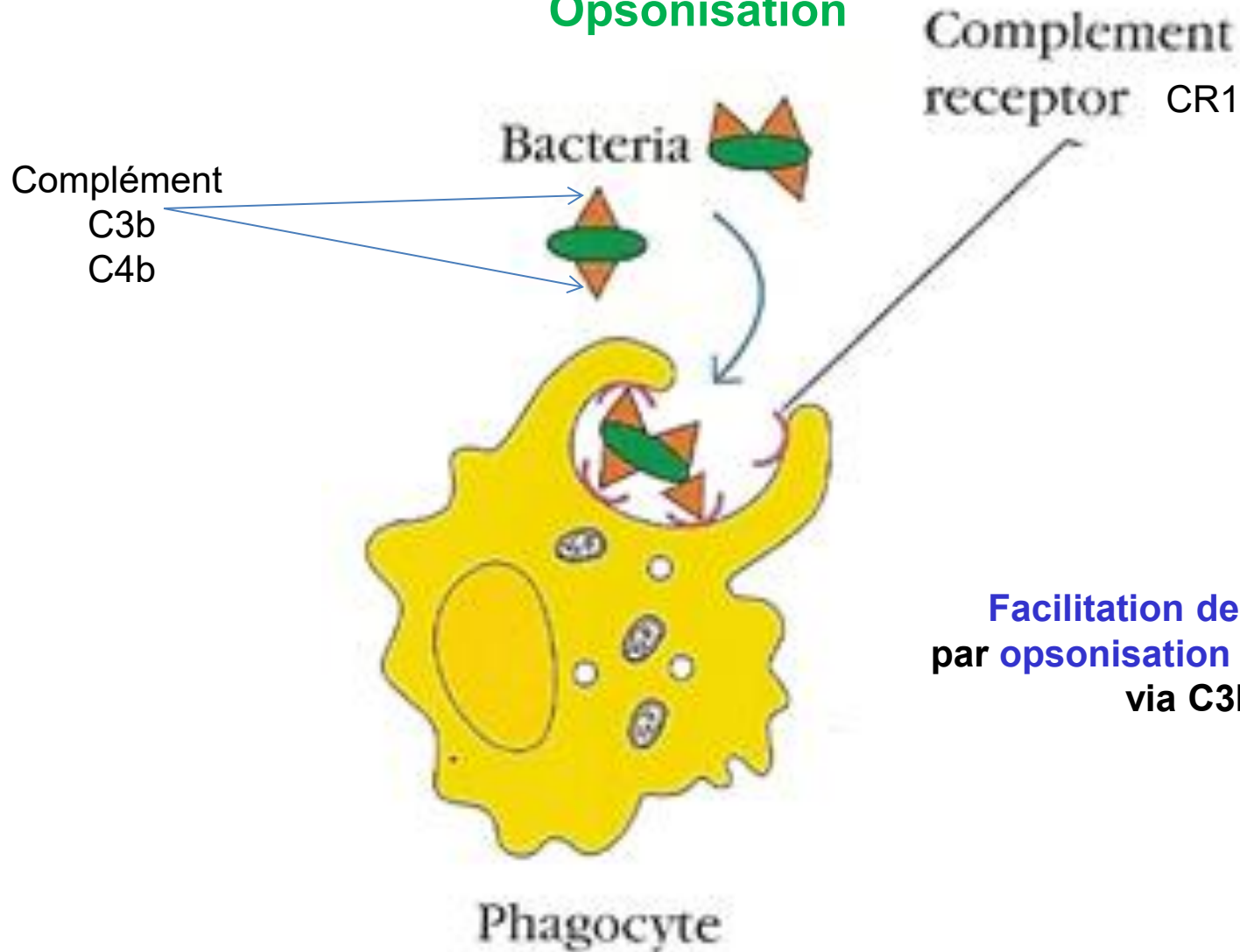
## B- Présentation de l'antigène

Les peptides issus de la dégradation de l'Ag sont présentés aux LT par les molécules du CMH.



# C- Cytotoxicité Cellulaire Complément Dépendante (CDCC)

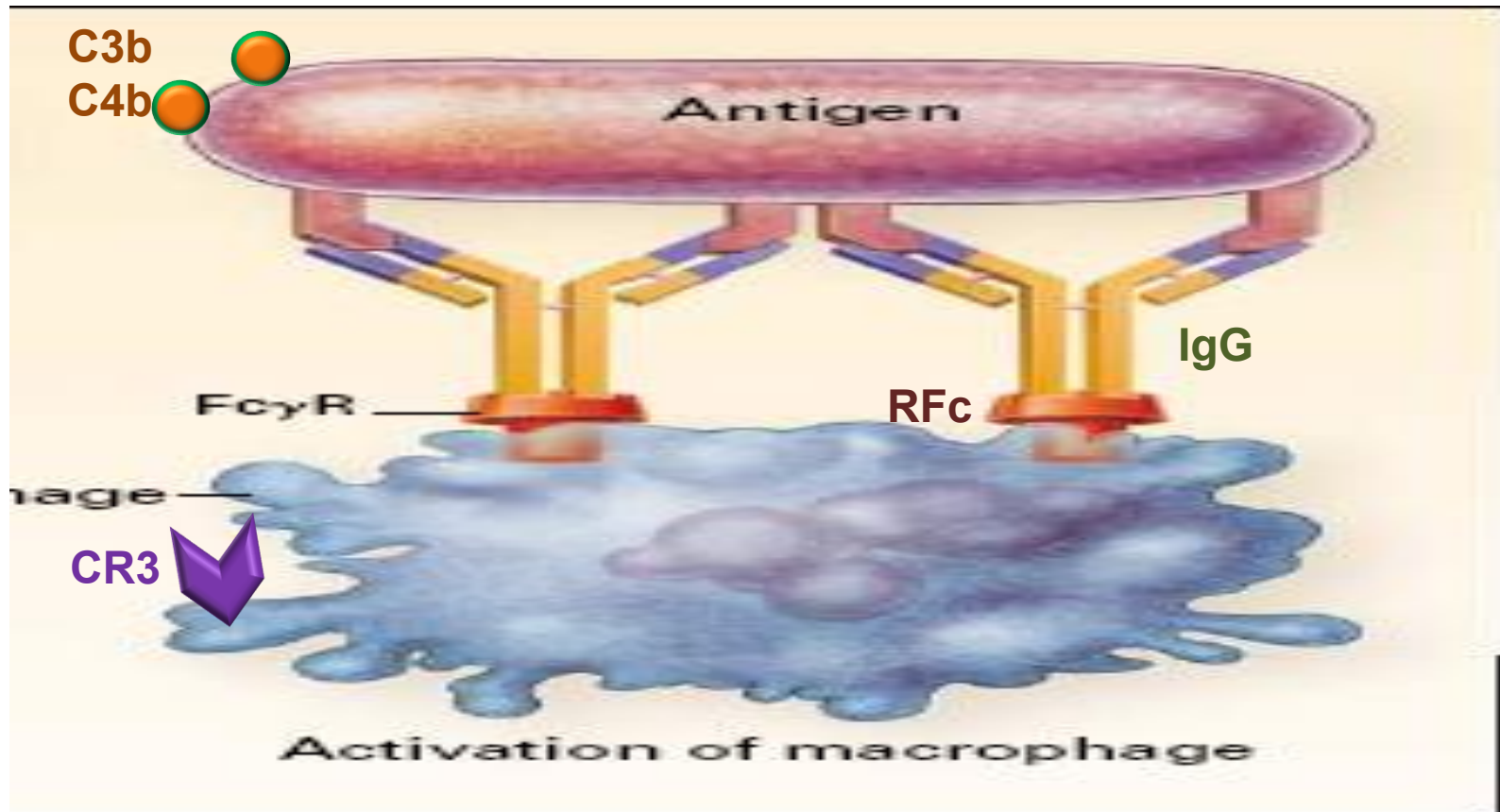
## Opsonisation



**Facilitation de la phagocytose  
par opsonisation du microorganisme  
via C3b et C4b**

# D- Cytotoxicité Cellulaire **Anticorps** Dépendante (ADCC)

Facilitation de la phagocytose via le RFc des Ig

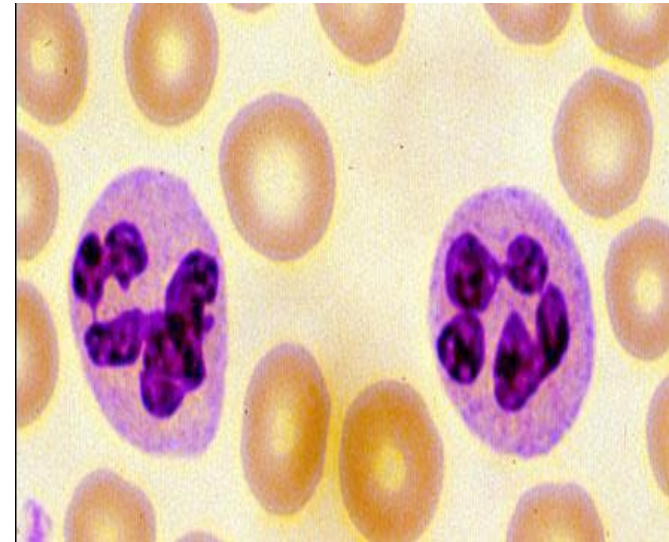


# Les polynucléaires neutrophiles (PNN)

- Les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont les leucocytes les plus nombreux du sang.
- Leur numération étant comprise entre 4000 et 10 000 par  $\mu\text{l}$ .
- En réponse aux infections, la production des neutrophiles à partir de la MO augmente rapidement et leur nombre peut atteindre 20 000 par  $\mu\text{l}$  de sang.

# Les polynucléaires neutrophiles (PNN)

- Durée de vie courte en dehors de la MO (  $\frac{1}{2}$  vie 4 – 10h) et 4j dans les tissus
- 60-70% des leucocytes sanguins
- Cytoplasme abondant et basophile
- Noyau segmenté
- Cellules de fin de lignée, matures, non proliférantes
- Enzymes : Myélopéroxydase, Collagénases, Elastase, lysozyme, radicaux oxygénés...

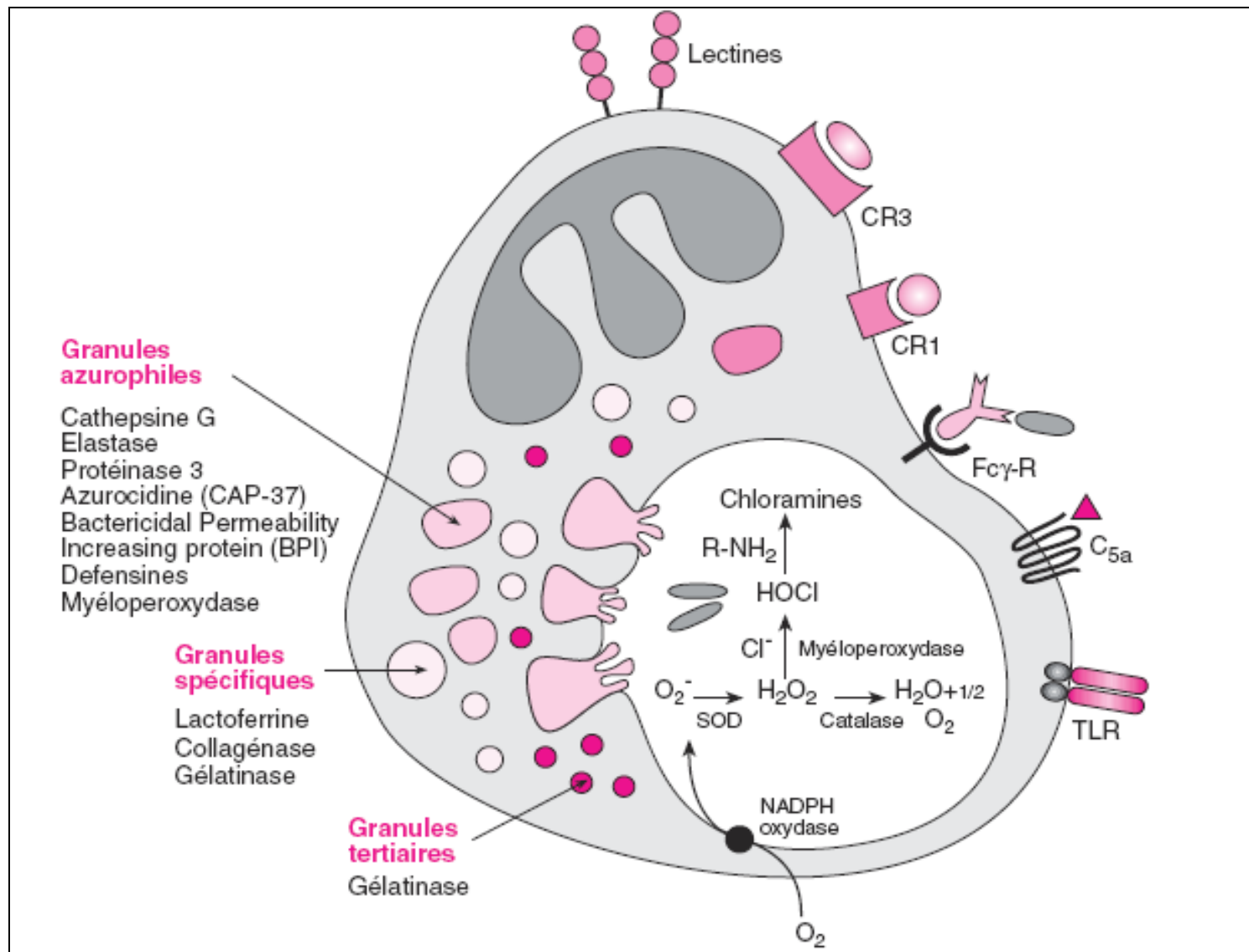


# Marqueurs membranaires

- Récepteurs pour les cytokines (IL-8)
- Récepteurs pour Fc $\gamma$  I,II et III
- Récepteurs pour C3b, C5a
- Molécules du CMH classe I.



# 6-Molécules produites

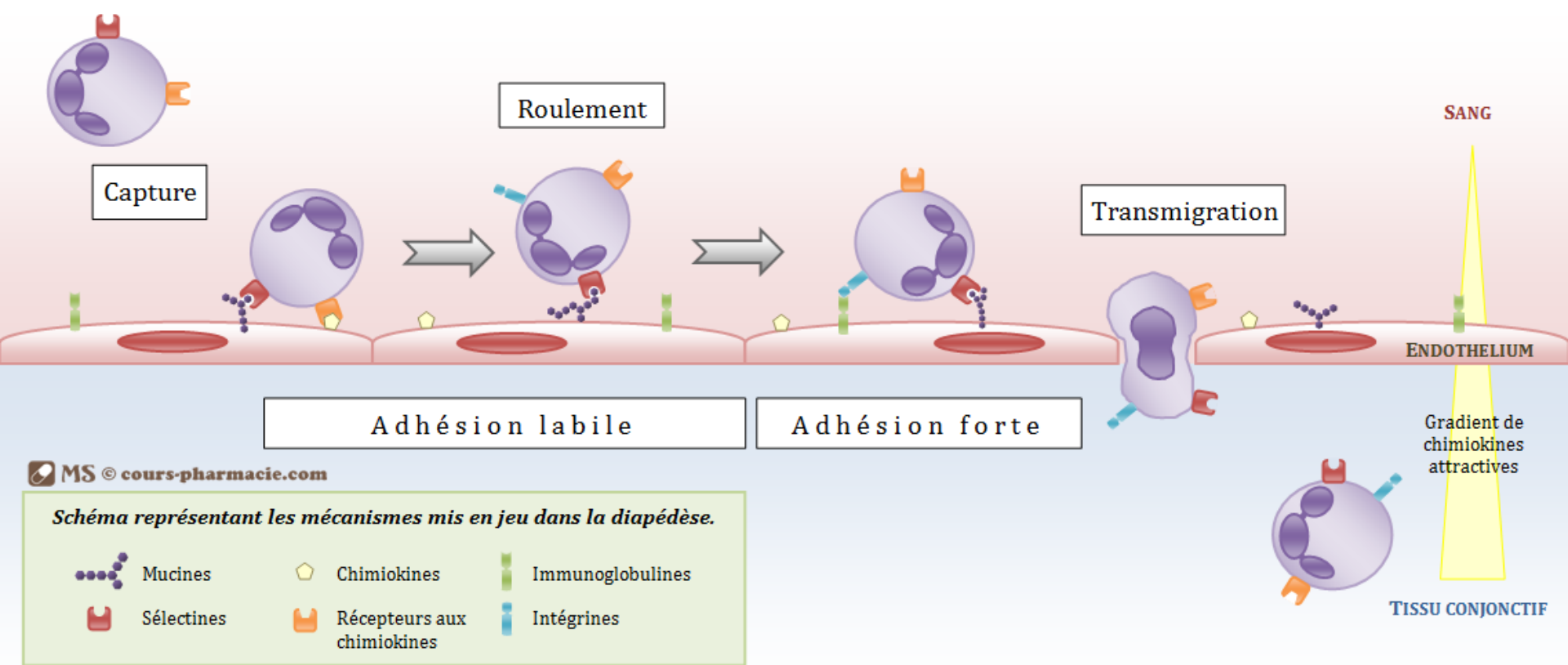


# Fonctions

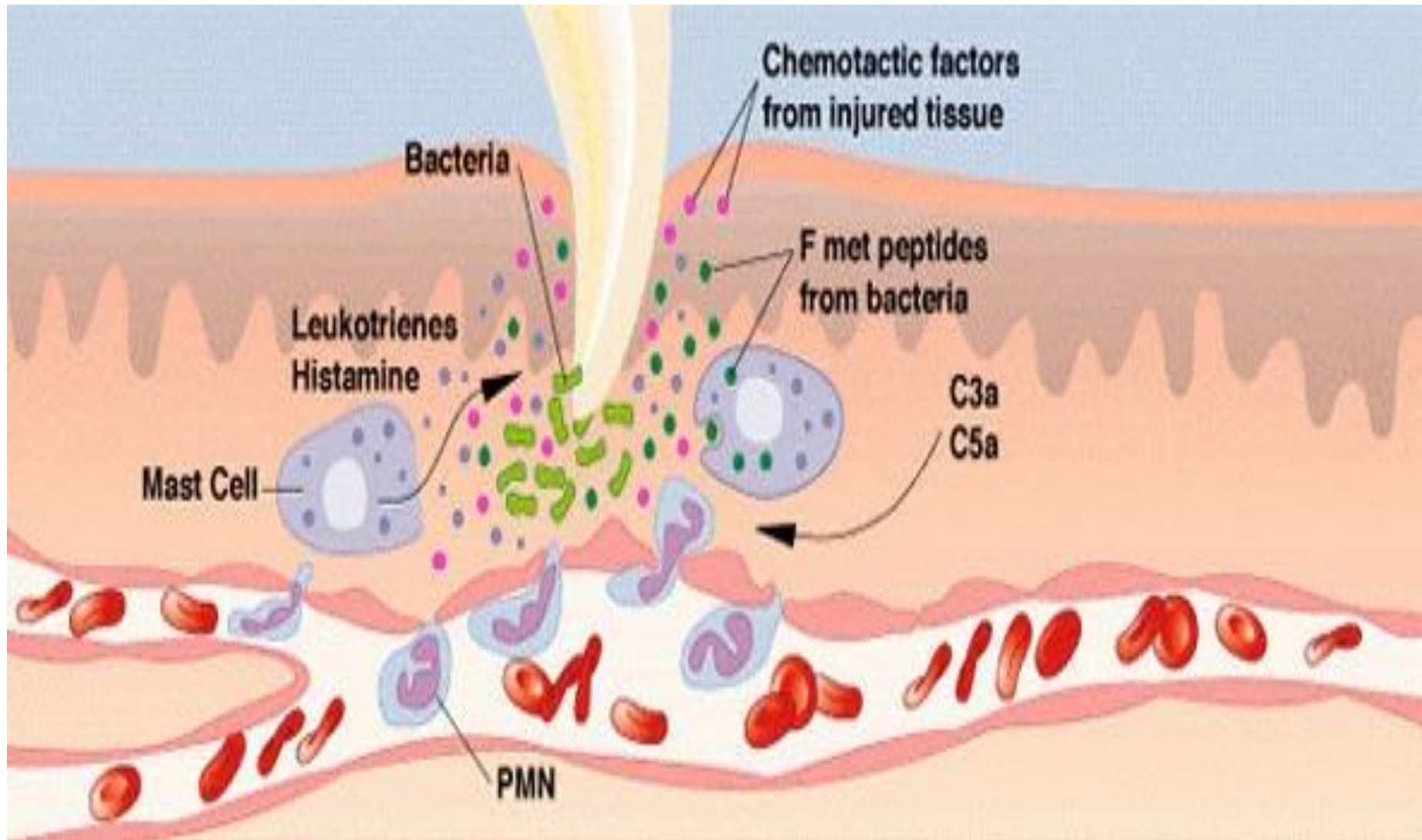
- **Phagocytose et bactéricidie des bactéries pyogènes**
- **Clearance des CI via le RFc $\gamma$  ou R-C3b**
- **Intervient dans la réaction inflammatoire**

❖circulante du sang → tissus.

Chimiotactisme + mobilité + adhésion + diapédèse + phagocytose + bactéricidie.



# MIGRATION DES PNN



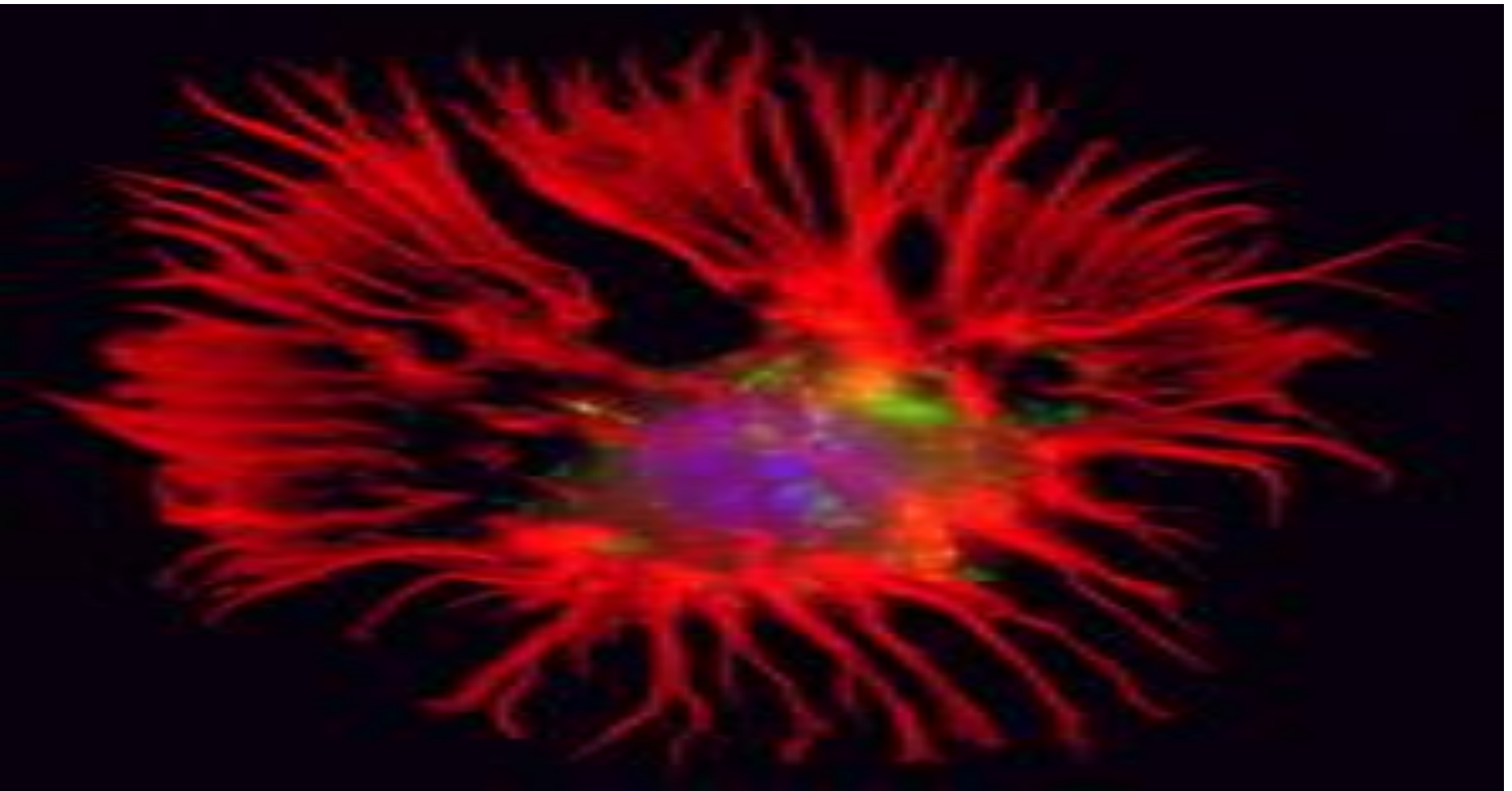
# Les cellules dendritiques

# Caractéristiques des CPA

✿ La CPA doit présenter les caractéristiques indispensables à l'activation des LT :

- ➡ récepteurs de surface pour la capture de l'Ag
- ➡ dégradation de l'Ag en peptides
- ➡ molécules HLA I et II
- ➡ Molécules d'adhérence et de co-stimulation

- CPA professionnelles.
- Seules CPA capables de stimuler les LT naïfs. Car elles expriment, de manière constitutive, une forte densité de **molécules de classe II** du CMH et de molécules de costimulation.





# Ontogénie

- Les CD prennent naissance dans la MO selon 2 voies: **myéloïde** et **lymphoïde**.
- A partir d'un précurseur **myéloïde** commun au PNN, macrophages et mégacaryocyte prennent naissance les **DC interstitielles, les CL et les monocytes**.
- A partir d'un précurseur **lymphoïde** commun aux LT, LB et aux cellules NK prennent naissance **les DC plasmocytoides ou lymphoïdes**.
- On parle donc de:
  - DC myéloïde ou DC1,**
  - DC plasmocytoïde ou lymphoïde ou DC2.**

# Distribution des cellules dendritiques

Les CD constituent un système de CPA dont la localisation permet une capture et une présentation antigénique optimale.

## 1- CD du sang

1 - 2 % des cellules mononuclées du sang.

Population non homogène : précurseurs des cellules dendritiques (MO vers tissus)  
des cellules différenciées ( tissus vers les organes lymphoïdes secondaires )

## **2- CD des épithéliums**

### **Paul Langerhans (1868) :**

La cellule de Langerhans ( LC ) , CD de l'épiderme.

3 - 8 % des cellules épidermiques

Granules de Birbeck :

- spécifiques des cellules de Langerhans
- disparaissent lors de la maturation

## **3- CD des tissus non lymphoïdes**

A de très rares exceptions (cornée centrale, parenchyme cérébral ) tous les tissus non lymphoïdes contiennent en très faible quantité des CD.

« **CD interstitielles** »  $\leq 1\%$  de l'ensemble des cellules.

## **4- CD dans les canaux lymphatiques afférents** **« Cellules voilées »**

Toutes les caractéristiques des CD ont un aspect voilé en microscopie.

Elles vont se localiser dans les zones T des organes lymphoïdes II<sup>aires</sup> et probablement y mourir après quelques jours (pas de CD dans la lymphe efférente).

## 5- CD des organes lymphoïdes

### « Cellules interdigitées »

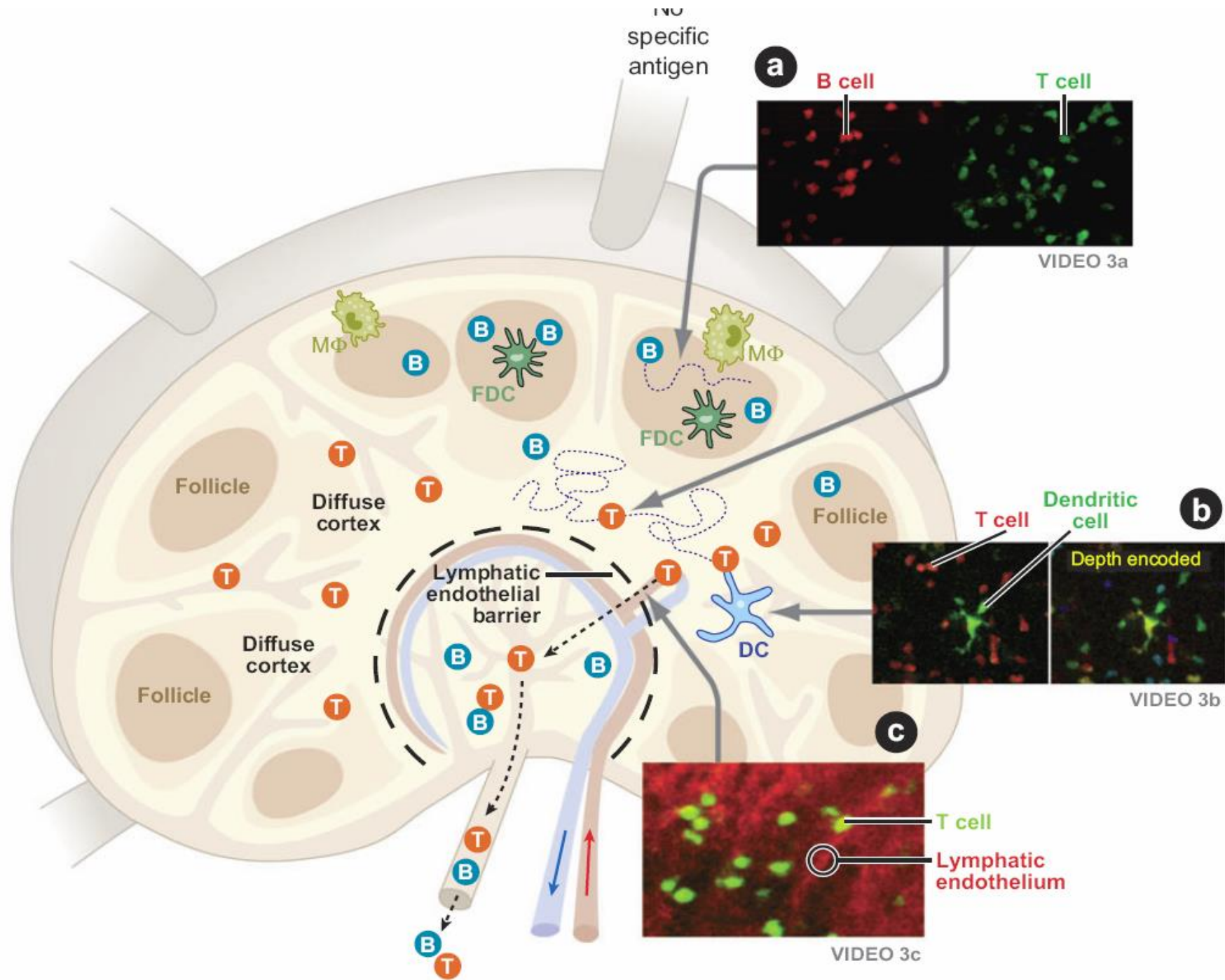
0,5- 2% des cellules des organes lymphoïdes .

**A - le thymus** : dans la médullaire et surtout la jonction cortico –médullaire. Elles jouent un rôle dans la sélection négative au cours de la différenciation T.

**B - la rate** : manchon péri- artériolaire de la pulpe blanche.

**C - les ganglions lymphatiques**: paracortex  
dans les follicules:CDF

**D - MALT** : Zone Sous- épithéliale  
Zone interfolliculaire



# Molécules de surface

## Recepteurs pour la capture antigénique

Toll like recepteurs ,  
Fc $\gamma$ R (CD32, CD64)

## Molécules de processing antigénique

Cathepsine , DC-LAMP

## ↗↗ Molécules de présentation antigénique

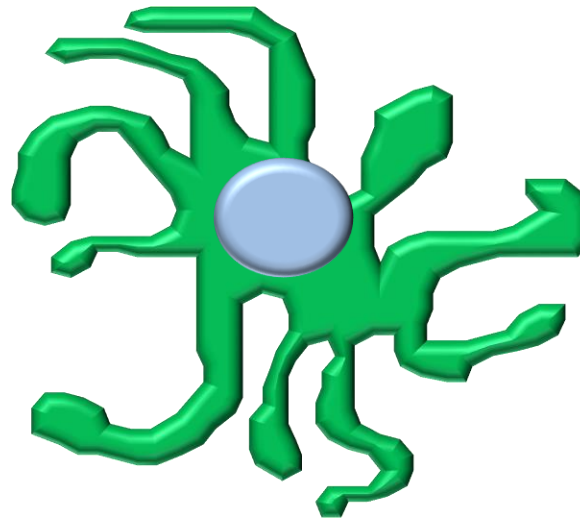
CMHI, CMHII

## Adhésion et costimulation

CD50, CD54/ICAM-1,3

CD58/LFA-3

CD80, CD86/B7-1, B7-2



## Migration :

CD11a, b, c

CD49d, E cadhérines

CCR1,5,6,7



# Fonction des cellules dendritiques (1)

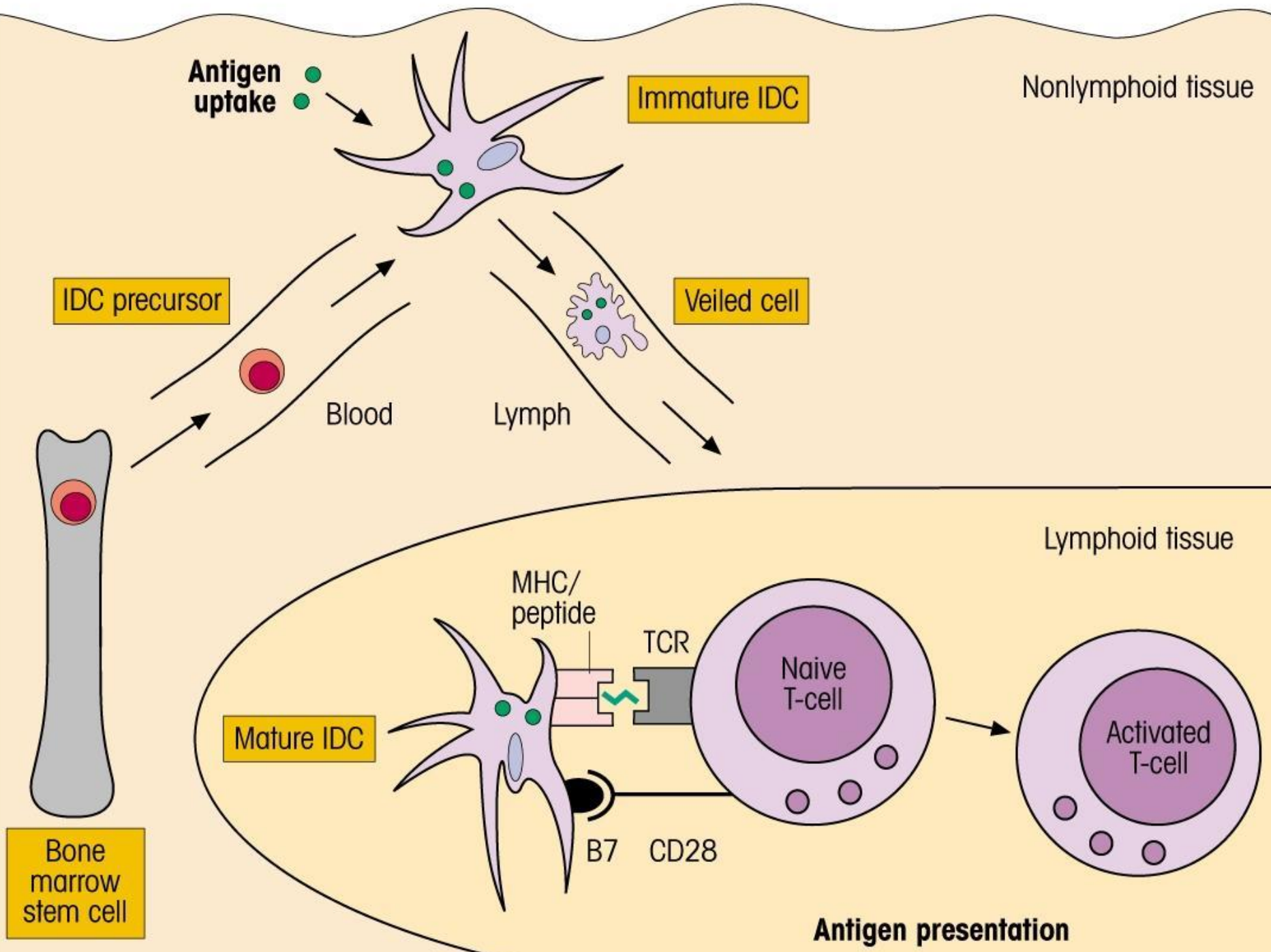
Les CD sont les CPA professionnelles elle présentent l'Ag aux cellules lymphoïdes immunocompétentes (T et B).

Les CD exercent aussi un rôle fondamental dans la tolérance centrale et périphérique des LT.

Les CD peuvent aussi stimuler les LB naïfs et mémoires.

## Fonctions des cellules dendritiques (2)

Les **DC immatures** dans les tissus sont spécialisées dans la **capture antigénique** et **l'apprêtement** alors que les **DC matures** dans les zones T des OLI<sup>aires</sup> sont spécialisées dans **la présentation** de complexes CMH-Peptide aux LT.



## d- Présentation de l'antigène

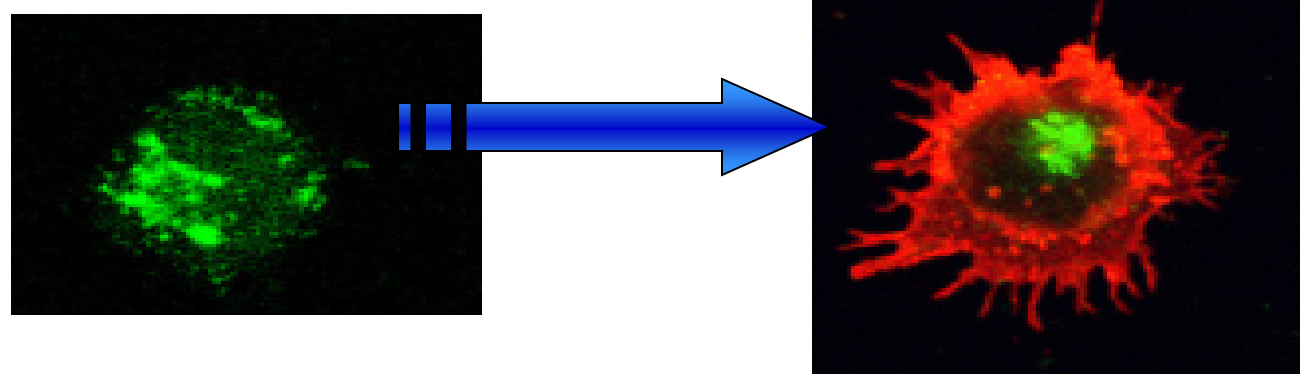
Les LT reconnaissent l'Ag sous forme de peptides  
→ étape de dégradation de l'Ag : **Processing** ou **apprêtement**.

**Il existe 2 voies de présentation :**

- **La voie des Ag d'origine exogène: HLAII, LTCD4**
- **La voie des Ag d'origine endogène: HLAI, LTCD8**

# c- Activation et maturation

## Caractéristiques des CD immatures et matures



| Fonction                                            | Capture antigénique (tissus) | Présentation antigénique (OLII) |
|-----------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| • CMH II intracellulaire                            | ++++                         | +                               |
| • CMH II membranaire                                | +                            | ++++                            |
| • Capture antigénique                               | ++++                         | +/-                             |
| • Molécules de costimulation<br>( B7-1, B7-2, CD40) | +                            | ++++                            |
| • Molécules d 'adhésion<br>( CD54, CD58)            | +                            | ++++                            |
| • Récepteurs de chimokines                          | CCR6+++<br>CCR7-             | CCR6-/+<br>CCR7+++              |

# Les Lymphocytes Natural Killers (NK)

# 1- Introduction

Le terme cellules NK signifie « Natural Killer cells » ou cellules tueuses naturelles dont l'activité cytotoxique pour des cibles cellulaires s'exerce directement **sans spécificité, sans sensibilisation préalable par un antigène.**

Les cellules NK constituent **le 3<sup>ème</sup> type de lymphocytes.**

## 2- Différentiation et maturation

- Précurseur médullaire commun aux LT et LB
- N'expriment pas le récepteur spécifique de l'Ag (pas de TCR/CD3, pas de BCR).
- Différentiation dans la MO.
- Quittant le compartiment médullaire, les cellules NK passent dans le sang périphérique (10 à 15 % des lymphocytes sanguins).



### 3-Morphologie

Grands lymphocytes contenant des granules riches en perforines et granzymes, libérées lors de la phase effectrice de la cytotoxicité => **LGL**

### 4-Phénotype

Les cellules NK constituent une population hétérogène. Sur la base de l'expression différentielle des marqueurs **CD56** et **CD16**, on peut distinguer phénotypiquement deux sous-populations :

**CD56-/CD16+ (+ dans le sang)**

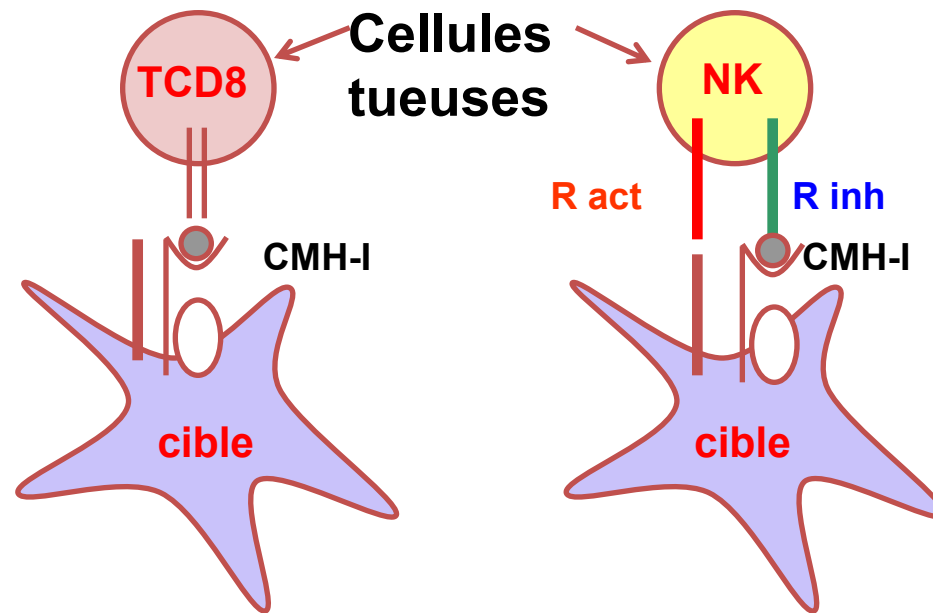
**CD56 +/CD16- (+ dans les OLI)**

**Les cellules CD16:** forte capacité cytotoxique, sécrètent peu de cytokines.

**Les cellules CD56** ont une importante capacité de synthèse de cytokines mais sont faiblement cytotoxiques.

## 5- Rôles des molécules HLA classe I dans la régulation de la cytotoxicité des cellules NK

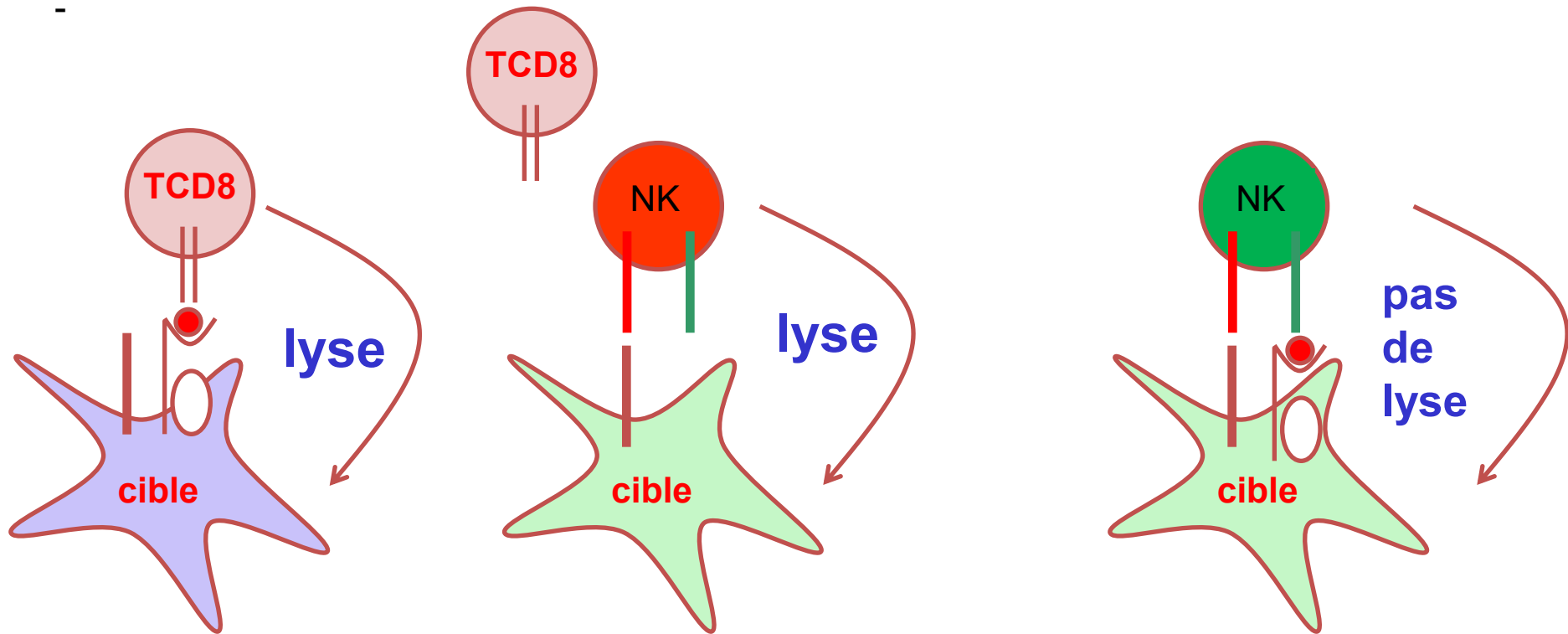
Cela implique la présence de récepteurs à la surface des cellules NK, les KIR qui reconnaissent les molécules HLA classe I, ce qui induit un signal inhibiteur de la cytotoxicité.



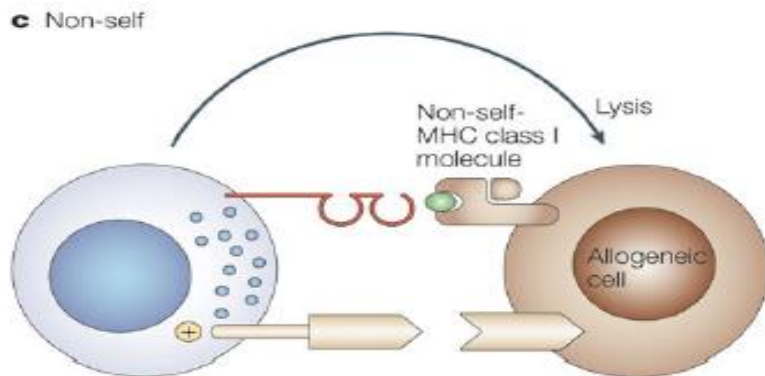
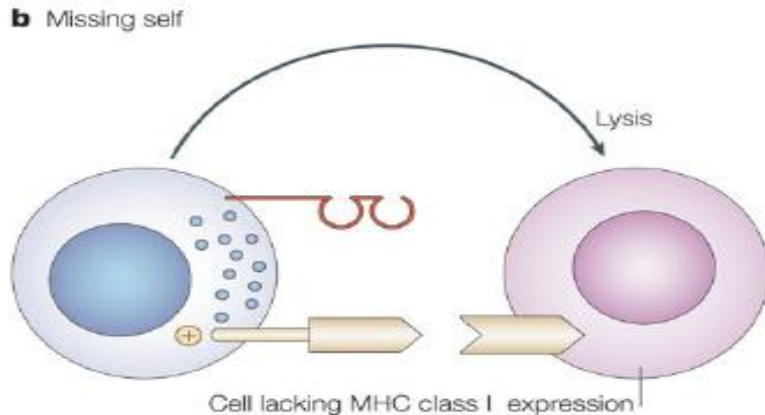
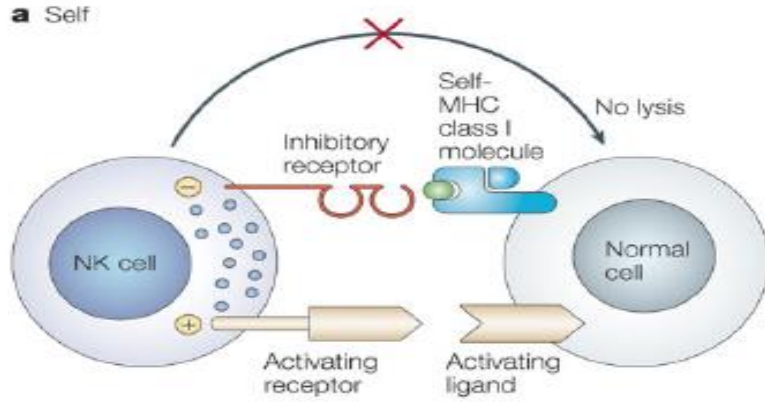
## Reconnaissance de la cible non restreinte au CMH-I

### La perte d'expression du CMH-I est reconnue par les NK

- La réponse cytotoxique par les T CD8 est CMH-I restreinte.
- Les cellules tumorales / infectées peuvent diminuer l'expression du CMH-I pour éviter d'être reconnues par les TCD8 cytotoxiques.



NK = stratégie complémentaire aux TCD8 cytotoxiques pour lutter contre les cellules du non-soi ou soi altéré



Une cellule du soi est **protégée** de la lyse NK car le signal inhibiteur (CMH-I) l'emporte toujours sur l'activateur !

Une cellule « suspecte » (qui n'exprime pas de CMH-I) est lysée car aucun signal inhibiteur ne vient contrebalancer l'activateur

Une cellule allogénique est lysée car le CMH-I du non-soi ne déclenche pas de signal inhibiteur

# 6-Récepteurs des cellules NK

## Les récepteurs NK inhibiteurs

- KIR inhibiteurs : Ce sont les Killer Immunoglobulin-like Receptors (KIR) ligands des molécules HLA-I
- Récepteur CD94/NKG2A: ligands des molécules HLA-E

## Les récepteurs NK activateurs

- Les KIR activateurs
- Récepteur CD94/NKG2C
- Récepteur NKG2D

**Les récepteurs de la cytotoxicité naturelle (NCR) :**  
NKp30, NKp44 et NKp46: ligands viraux

# Activation ou inhibition de la lyse : balance des signaux

## Balance entre :

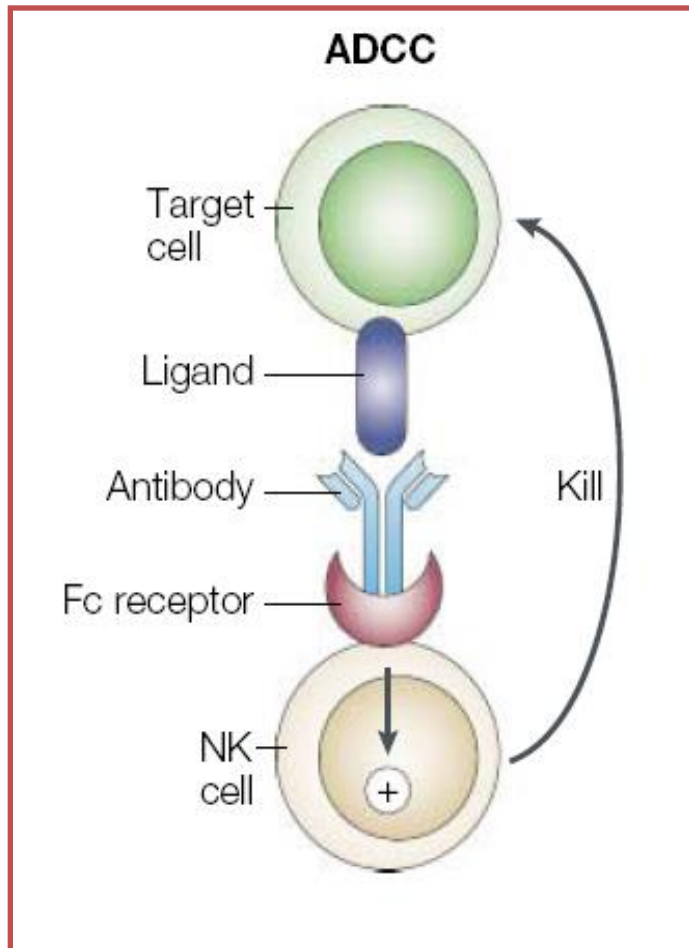
- Récepteurs **inhibiteurs**
- Récepteurs **activateurs**

## Répertoire NK:

- Chaque individu diffère dans le nb et le type de récepteurs exprimés par ses NK.
- Chaque NK a une combi  $\neq$  de **R inh** et **R act**.
- Existence d'une tolérance au soi = « nos propres NK ne nous attaquent pas »

## 7- Mécanismes de cytotoxicité des NK (1)

### A- La cytotoxicité cellulaire dépendante de la présence d'anticorps : ADCC



- La cible est reconnue par Ac
- Complexe cellule cible / Ac reconnu par le FcγR-III (CD16)
- Déclenchement de la lyse dégranulation



# 7- Mécanismes de cytotoxicité des NK (2)

## **B- La cytotoxicité naturelle :**

À la différence de l'ADCC, elle s'exerce en l'absence d'Ac. Elle fait intervenir des récepteurs activateurs de la cytotoxicité naturelle.

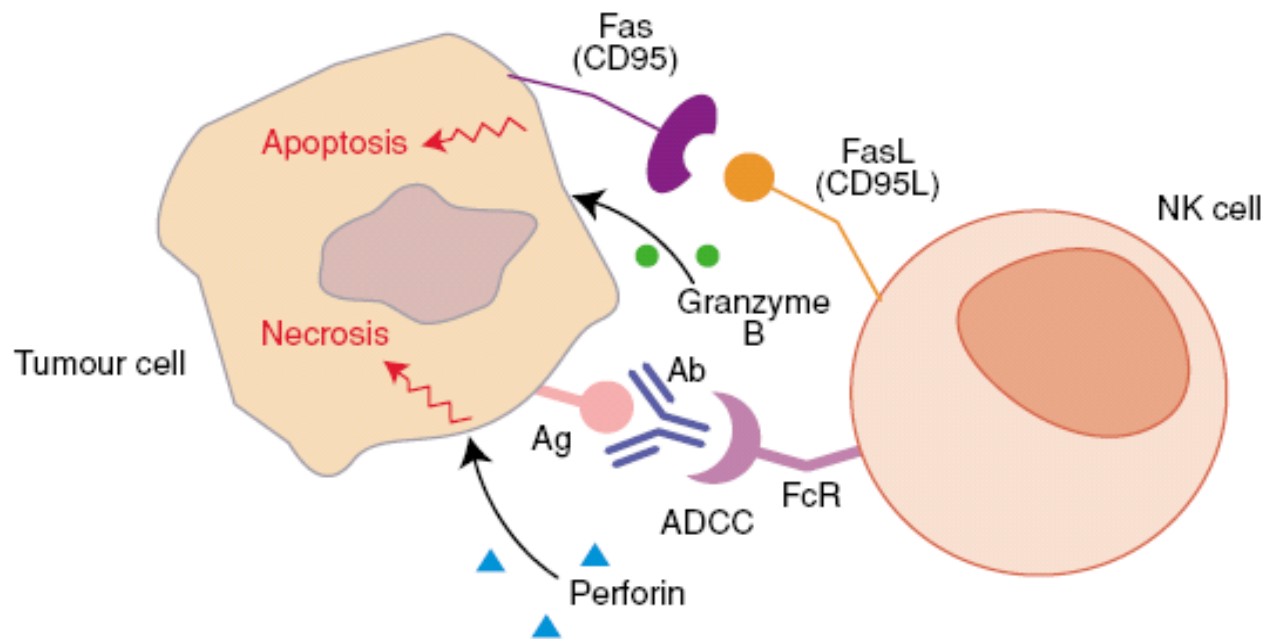
Les modes d'engagement de l'ADCC et de la cytotoxicité naturelle sont différents mais conduisent à l'apoptose des cellules cibles (mort cellulaire avec fragmentation du noyau et condensation cytoplasmique), par un mécanisme effecteur commun impliquant l'exocytose des granules riches en perforines et granzymes.

## 7- Mécanismes de cytotoxicité des NK (3)

### C- La cytotoxicité via la voie Fas /Fas-ligand :

Fait intervenir le couple **Fas ligand** sur les cellules NK et **Fas** à la surface de la cible. Cette voie conduit à l'apoptose de façon indépendante de l'exocytose des granules intracytoplasmiques.

# Les voies de la cytotoxicité des cellules NK



The natural killer (NK)-cell response to tumour cells

## 8- Autres fonctions des cellules NK

Les cellules NK interviennent également dans la coopération cellulaire par la production de cytokines de type TH1 (IFN $\gamma$ ) et de type TH2 (IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13).

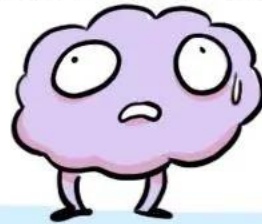
Elles produisent également des cytokines pro-inflammatoires : TNF $\alpha$ , et des chémokines IL-8.

La cellule NK pas seulement une cellule cytotoxique, mais elle est aussi capable de produire des cytokines pouvant orienter la réponse immunitaire adaptative.

| Mécanismes d'échappement à l'immunité                            | Micro-organisme (exemple)     | Mécanisme                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Résistance à la phagocytose                                      | Pneumocoques                  | Un polysaccharide capsulaire inhibe la phagocytose                                                         |
| Résistance aux dérivés réactifs de l'oxygène dans les phagocytes | Staphylocoques                | Production d'une catalase, qui détruit les dérivés réactifs de l'oxygène                                   |
| Résistance à l'activation du complément (voie alternative)       | <i>Neisseria meningitidis</i> | L'expression de l'acide sialique inhibe les C3 et C5 convertases                                           |
|                                                                  | Streptocoques                 | La protéine M bloque la liaison de C3 au micro-organisme et la liaison de C3b aux récepteurs du complément |
| Résistance aux antibiotiques peptidiques antimicrobiens          | <i>Pseudomonas</i>            | Synthèse d'un LPS modifié qui résiste à l'action des peptides antibactériens                               |

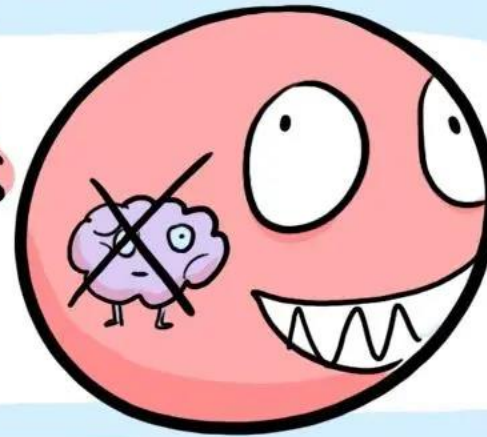
**Fig. 2.20. Échappement des microbes à l'immunité innée.** Exemples de mécanismes utilisés par des microbes pour échapper ou résister à l'immunité innée. LPS : lipopolysaccharide.

ON VA FAIRE CE QUE FAIT TOUT CHERCHEUR QUAND  
IL VEUT SAVOIR À QUOI SERT UNE MOLÉCULE :  
ON L'ENLÈVE ET ON REGARDE CE QUI SE PASSE.



QUOI ???

EST-CE QUE SANS NF-KB,  
LES CELLULES CANCÉREUSES  
ARRIVENT TOUJOURS À SE  
PROTÉGER DU SYSTÈME  
IMMUNITAIRE ?



(LA SUBTILITÉ, C'EST QU'ON NE PEUT PAS ENLEVER NF-KB  
EN ENTIER SINON LES CELLULES NE MARCHENT PLUS. DONC  
ON ENLÈVE À CHAQUE FOIS UN DE SES "BOUTS").

